



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2020 | № 11

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ПОЛИКЛИНИКА

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



Учредитель и издатель:
ООО «Группа Ремедиум»

Главный редактор:

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

Редакция:

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

Редакторы: Людмила Головина,
Ксения Кириллова, Ирина Филиппова,
Юлия Чередниченко, Наталья Шпынова

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:

105005, Россия, г. Москва,
Наб. Академика Туполева, дом 15, корп. 2
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 Пресса 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 15 июля 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 пу-
тем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной
аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер по-
священ одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийско-
му конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушер-
ство и гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия,
Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал
публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам раз-
личных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным ис-
следованиям 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 Фе-
дерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партне-
рами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со спе-
циалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки,
Америки и Австралии.

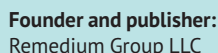
Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редак-
цию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публи-
куются в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи размещается на сайте журнала. Лучшие по мнению редакционного 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	Дерматология 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. Авдеев 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



Aidar Ishmukhametov, Corr. Member of RAS,
Dr. of Sci. (Med.), Prof.

Editor in Chief: Aleksander Khitrov
e-mail: khitrov@remedium.ru

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

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Mariya Manzyuk, Sergey Palilov, Svetlana Shvedova

Marina Tkacheva, Andrey Kachalin,
podpiska@remedium.ru

15, Bldg. 2, Akademik Tupolev Nab.,
Moscow, 105005, Russia
e-mail: remedium@remedium.ru

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

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

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 July 15, 2020.

The circulation is 40,000 copies. Free market price.

The circulation is certified by
Circulation Audit ABC 

Publication frequency: 21 issues per year

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

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

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

The journal is indexed in the following systems:



List of thematic issues of the journal

№1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	28.02.2020
№2	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	28.02.2020
№3	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.03.2020
№4	Therapy <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.05.2020
№5	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor' V. Mayev</i>	30.05.2020
№6	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.05.2020
№7	Endocrinology <i>Issue chief editor Marina V. Shestakova</i>	30.05.2020
№8	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.06.2020
№9	Oncology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.06.2020
№10	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.06.2020
№11	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.07.2020
№12	Dermatology <i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>	30.09.2020
№13	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.09.2020
№14	Cardiology <i>Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov</i>	30.09.2020
№15	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2020
№16	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	30.10.2020
№17	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	30.10.2020
№18	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.10.2020
№19	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.11.2020
№20	Oncology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2020
№21	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2020

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*)

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

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

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

Гнусев 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*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 Rheumatology (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

G.G. Amaryan, Dr. of Sci. (Med.), Prof., 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. VizeI, 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. Gnusayev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Tver State Medical University (Tver, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

I.Yu. Mel'nikova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St 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 (St 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, St Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Francesco Savino, Dr. of Sci. (Med.), Prof., 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

- Е.А. Никитина, Е.Н. Чичерина, О.С. Елсукова, И.С. Метелев**
Значение трехэтапной кардиореабилитации у пациентов с острым коронарным синдромом и сахарным диабетом 2-го типа 12
- М.Г. Назаркина, В.В. Столярова, Д.А. Карпова**
Проблема назначения антикоагулянтной терапии пациентам с фибрилляцией предсердий на региональном уровне 19
- Н.Н. Необутов, С.В. Колбасников**
Структура факторов риска, коморбидных состояний и эмоциональных расстройств у больных инфарктом миокарда с фибрилляцией предсердий 26
- Д.И. Трухан, Д.С. Иванова, К.Д. Белус**
Ревматоидный артрит: влияние воспаления и противовоспалительной терапии на кардиоваскулярные факторы риска 32

Неврология

- В.В. Цурко, Е.О. Самохина, Н.В. Малышева**
Миофасциальный болевой синдром: факторы риска, диагностика и локальная терапия ...45
- М.А. Чердак, Э.А. Мхитарян**
Диабетическая невропатия у лиц старшего возраста 53
- В.А. Головачева, А.А. Головачева**
Персонализированный междисциплинарный подход к лечению хронической боли в нижней части спины: клиническое наблюдение 64
- А.В. Овчинников, Т.И. Вазагаева**
Современные подходы к фармакотерапии послеродовой депрессии 70
- А.А. Кулеш**
Современная концепция нейропротективной терапии в остром периоде ишемического инсульта 82

Пульмонология, ЛОР

- Д.В. Трухин, И.А. Ким, Е.В. Носуля, Е.А. Зубарева, Т.И. Гаращенко**
Применение ультразвукового метода исследования в оториноларингологии и при заболеваниях органов головы и шеи (обзор литературы) 92
- Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов**
Небулайзерная терапия при заболеваниях легких 102
- И.Н. Трофименко, Б.А. Черняк**
Экстремелкодисперсная комбинация беклометазона дипропионата и формотерола в лечении обструктивных бронхолегочных заболеваний 108

Гастроэнтерология

- Д.Т. Дичева, А.Ю. Гончаренко, А.В. Заборовский, Д.В. Привезенцев, Д.Н. Андреев**
Функциональные заболевания билиарной системы: современные критерии диагностики и принципы фармакотерапии 116

Эндокринология

- Е.А. Панфилова, М.П. Исаева, Е.А. Трошина**
Гипотиреоз: лекция для врачей первичного звена ..124
- Л.Л. Болотская**
Возможности мобильного здравоохранения для лечения диабета в условиях пандемии COVID-19 ..132
- О.В. Светлова, И.В. Гурьева, А.В. Воронин, Л.С. Савченко**
Особенности ухода за кожей стоп у пациентов с сахарным диабетом и диабетической нейропатией: роль декспантенола 138

Ревматология

- И.Б. Беляева, В.И. Мазуров, А.Л. Чудинов**
Современные принципы диагностики и терапии постменопаузального остеопороза: фокус на бисфосфонаты 146
- М.С. Елисеев, А.М. Новикова**
Клинический разбор: терапия подагры у коморбидного пациента 154
- К.Ю. Белова, А.В. Назарова**
Стратегия лечения остеоартрита у мультиморбидных пациентов: баланс эффективности и безопасности при выборе лекарственной терапии 164

Гинекология

- В.Л. Сабирова, Н.А. Илизарова**
Новый подход в обследовании и лечении хронического эндометрита у пациенток с повторными неудачами экстракорпорального оплодотворения 178

Инфекции

- Г.С. Голобоков, А.Б. Левашова, С.С. Чекименева, Д.А. Лиознов**
Опыт применения иммунохроматографического экспресс-теста для определения β-гемолитического стрептококка группы А у больных рожей 186

Практика

- В.М. Коденцова, Д.В. Рисник**
Витаминно-минеральные комплексы для коррекции множественного микронутриентного дефицита ...192
- П.В. Селиверстов, С.Р. Бакаева, В.В. Шаповалов**
Разработка медицинской методологии телемедицинского скрининга здоровья взрослого населения в амбулаторном звене для популяционного мониторинга хронических неинфекционных заболеваний 202
- Г.Ю. Белинин, В.И. Васильев, Е.Е. Ефремов, Л.А. Горгидзе, Н.И. Зозуля, Т.Н. Моисеева, Л.С. Аль-Ради, С.А. Васильев**
Применение методики гепаринокрио-фракционирования плазменных белков в лечении больных с криоглобулинемиями 210
- Д.М. Лурье**
Опыт совместного применения физиотерапевтического лечения и комплексных биорегуляторных препаратов в многопрофильной клинике 219

Диссертант

- Е.А. Кулебина, А.Н. Сурков**
Прогресс неинвазивной диагностики фиброза печени: обзор современных лабораторных методик 224

Content

News, discoveries and events 7

Cardiology

E.A. Nikitina, E.N. Chicherina, O.S. Elsukova, I.S. Metelev
 The importance of three-stage cardiac rehabilitation
 in patients with acute coronary syndrome and type 2
 diabetes mellitus 12

M.G. Nazarkina, V.V. Stolyarova, D.A. Karpova
 Problem of prescribing anticoagulant therapy
 in patients with atrial fibrillation on the
 regional level 19

N.N. Neobutov, S.V. Kolbasnikov
 Structure of risk factors, comorbid conditions and
 emotional disorders in patients with myocardial
 infarction with atrial fibrillation 26

D.I. Trukhan, D.S. Ivanova, K.D. Belus
 Rheumatoid arthritis: influence of inflammation
 and anti-inflammatory therapy on cardiovascular
 risk factors 32

Neurology

V.V. Tsurko, E.O. Samokhina, N.V. Malysheva
 Myofascial pain syndrome: risk factors, diagnosis and
 local therapy 45

M.A. Cherdak, E.A. Mkhitarian
 Diabetic neuropathy in the elderly 53

V.A. Golovacheva, A.A. Golovacheva
 Personalized, interdisciplinary approach to the
 treatment of chronic low back pain: clinical
 observation 64

A.V. Ovchinnikov, T.I. Vazagaeva
 Modern approaches to the pharmacotherapy of
 postpartum depression 70

A.A. Kulesh
 The modern concept of neuroprotective therapy
 in the acute period of ischemic stroke 82

Bronchopulmonology, otorhinolaryngology

**D.V. Trukhin, I.A. Kim, E.V. Nosulya, E.A. Zubareva,
 T.I. Garashchenko**
 The use of the ultrasound for otorhinolaryngology,
 head and neck diseases (literature review) 92

G.L. Ignatova, V.N. Antonov
 Nebulizer therapy for lung diseases 102

I.N. Trofimenko, B.A. Chernyak
 Extrafine combination beclomethasone
 dipropionate/formoterol therapy in obstructive
 lung diseases. 108

Gastroenterology

**D.T. Dicheva, A.Yu. Goncharenko, A.V. Zaborovsky,
 D.V. Privezentsev, D.N. Andreev**
 Functional disorders of the biliary tract:
 modern diagnostic criteria and principles
 of pharmacotherapy 116

Endocrinology

E.A. Panfilova, M.P. Isaeva, E.A. Troshina
 Hypothyroidism: a lecture for primary care physicians . . 124

L.L. Bolotskaya
 Capabilities of mobile health to treat diabetes
 in the conditions of the COVID-19 pandemic 132

O.V. Svetlova, I.V. Gurieva, A.V. Voronin, L.S. Savchenko
 Features of skin care for feet in patients with diabetes
 and diabetic neuropathy: the role of dexpanthenol . . 138

Rheumatology

I.B. Belyaeva, V.I. Mazurov, A.L. Chudinov
 Modern principles for the diagnosis and
 treatment of postmenopausal osteoporosis:
 a focus on bisphosphonates 146

M.S. Eliseev, A.M. Novikova
 Clinical discussion: gout therapy in a comorbid
 patient 154

K.Yu. Belova, A.V. Nazarova
 Strategy for the management of osteoarthritis in
 multimorbid patients: the balance of effectiveness
 and safety while choosing drug therapy 164

Gynecology

V.L. Sabirova, N.A. Ilizarova
 New approach in screening and treatment
 of chronic endometritis in patients with repeated
 failures of in vitro fertilization 178

Infections

**G.S. Golobokov, A.B. Levashova, S.S. Chekmeneva,
 D.A. Lioznov**
 Immunochromatographic rapid test to determine
 β -hemolytic streptococcus group A in patients with
 erysipelas 186

Practice

V.M. Kodentsova, D.V. Risnik
 Vitamin-mineral supplements for correction
 of multiple micronutrient deficiency 192

P.V. Seliverstov, S.R. Bakaeva, V.V. Shapovalov
 Development of a medical methodology for
 telemedicine screening of adult health in outpatient
 settings for population monitoring of chronic
 noncommunicable diseases 202

**G.Ju. Belinin, V.I. Vasiliev, E.E. Efremov, L.A. Gorgidze,
 N.I. Zozulya, T.N. Moiseeva, L.S. Al-Radi, S.A. Vasiliev**
 Application of plasma proteins cryoheparinop-
 recipitation method in the treatment of patients with
 cryoglobulinemia 210

D.M. Lurie
 Experience of joint use of physiotherapeutic
 treatment and complex bioregulatory medicines
 in the multidisciplinary clinic practice 219

Dissertant

E.A. Kulebina, A.N. Surkov
 Progress of non-invasive diagnostic of liver fibrosis:
 review of modern laboratory methods 224

Значение трехэтапной кардиореабилитации у пациентов с острым коронарным синдромом и сахарным диабетом 2-го типа

Е.А. Никитина✉, ORCID: 0000-0002-7316-3252, e-mail: nikitinae1991@mail.ru

Е.Н. Чичерина, ORCID: 0000-0001-9208-1431, e-mail: e-chicherina@bk.ru

О.С. Елсукова, ORCID: 0000-0002-2341-9491, e-mail: oselsukova@mail.ru

И.С. Метелев, ORCID: 0000-0003-2712-8162, e-mail: rybanalim@rambler.ru

Кировский государственный медицинский университет; 610998, Россия, Киров, ул. К. Маркса, д. 112

Резюме

Введение. Прогноз у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) на фоне сахарного диабета 2-го типа (СД2) хуже, чем у пациентов без нарушения углеводного обмена. Риск неблагоприятного исхода в данной когорте больных остается высоким, несмотря на внедрение современных методов инвазивного лечения ОКС. Использование комплексных программ кардиореабилитации (КР) позволяет улучшить прогноз при ОКС у пациентов с СД2.

Цель исследования. Оценить влияние сахарного диабета (СД2) на отдаленный прогноз у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), подвергнутых трех- и двухэтапной КР.

Материалы и методы. В исследование включен 251 пациент, госпитализированный в отделение неотложной кардиологии с ОКС, из них 120 пациентов с СД2. Ведение ОКС осуществлялось в соответствии с клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов (2015, 2017 гг.). Всем пациентам проведено стандартное лабораторно-инструментальное обследование. Пациенты проходили этапы КР: стационарный, ранний стационарный реабилитационный и амбулаторно-поликлинический. Анализировали частоту сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда) и необходимость проведения экстренной хирургической реваскуляризации миокарда за 12 мес. у пациентов с ОКС, прошедших двух- (минуя ранний стационарный этап) или трехэтапную КР в группах с СД2 и без такового. Дополнительно анализировали достижение комбинированной конечной точки, включающей все перечисленные неблагоприятные исходы.

Результаты. Прогностические показатели в течение 12 мес. наблюдения после ОКС и прохождения трехэтапной КР в группах с СД2 и без него существенно не различались. Однако при прохождении двухэтапной КР после ОКС в группе пациентов с СД2 частота достижения комбинированной точки и экстренной хирургической реваскуляризации миокарда была выше по сравнению с пациентами без диабета.

Выводы. Доказана польза трехэтапной КР у пациентов с СД2 в виде снижения частоты достижения комбинированной конечной точки в течение 12 мес. после эпизода ОКС.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, острый коронарный синдром, кардиореабилитация, неблагоприятные сердечно-сосудистые события, прогноз

Для цитирования: Никитина Е.А., Чичерина Е.Н., Елсукова О.С., Метелев И.С. Значение трехэтапной кардиореабилитации у пациентов с острым коронарным синдромом и сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет.* 2020;(11):12–18. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-12-18.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The importance of three-stage cardiac rehabilitation in patients with acute coronary syndrome and type 2 diabetes mellitus

Elena A. Nikitina✉, ORCID: 0000-0002-7316-3252, e-mail: nikitinae1991@mail.ru

Elena N. Chicherina, ORCID: 0000-0001-9208-1431, e-mail: e-chicherina@bk.ru

Olga S. Elsukova, ORCID: 0000-0002-2341-9491, e-mail: oselsukova@mail.ru

Ilya S. Metev, ORCID: 0000-0003-2712-8162, e-mail: rybanalim@rambler.ru

Kirov State Medical University; 112, K. Marx St., Kirov, 610998, Russia

Abstract

Introduction. Acute coronary syndrome (ACS) patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) have worse prognosis than those without diabetes. Risk of adverse outcome in this cohort remains high despite the introduction of new methods of invasive treatment of ACS. The use of all-inclusive cardiac rehabilitation (CR) programs allows improving prognosis in patients with ACS and T2DM.

Aim. The aim of the study was to evaluate impact of two- or three-stage CR on long-term prognosis in patients with ACS and T2DM.

Methods. The study included 251 ACS patients hospitalized in the department of cardiology, of which 120 patients with T2DM. Management of ACS was carried out in accordance with the clinical recommendations of the European Society of Cardiology (2015, 2017). All patients underwent standard laboratory and instrumental examination. We analyzed prognostic parameters (myocardial revascularization, myocardial infarction and mortality) during 12 months of follow-up in diabetic and non-diabetic patients with

ACS who underwent two or a three-stage CR. Additionally, the achievement of the combined endpoint, which include at least one of the ACE, was analyzed.

Results. Long-term prognosis in ACS patients who underwent three-stage CR in diabetic and non-diabetic groups did not differ significantly. However, the frequency of repeated myocardial revascularization was higher in patients with T2DM in comparison with non-diabetic patients inside the two-stage CR subgroup.

Conclusion. Three-stage CR should be recommended in diabetic patients with ACS to improve long-term prognosis.

Keywords: diabetes mellitus type 2, acute coronary syndrome, cardiac rehabilitation, cardiovascular events, prognosis

For citation: Nikitina E.A., Chicherina E.N., Elsukova O.S., Metelev I.S. The importance of three-stage cardiac rehabilitation in patients with acute coronary syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(11):12–18. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-12-18.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время реабилитация пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями рассматривается в качестве одного из самых приоритетных направлений в отечественном здравоохранении [1, 2]. Несмотря на активное применение хирургических методов реваскуляризации и современных лекарственных препаратов у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), риск неблагоприятного исхода остается высоким [3]. Применение программ КР у данной категории пациентов способствует снижению числа повторных госпитализаций и смертности в отдаленном периоде [4, 5]. Под КР понимают комплексную программу, включающую физические тренировки, воздействие на факторы риска (контроль артериального давления, показателей липидного и углеводного обмена, отказ от курения, борьба с избыточным весом), обучение и психологическую помощь. В России для пациентов, перенесших ОКС, внедрена трехэтапная система КР: первый этап – стационарный, второй – ранний стационарный реабилитационный, третий – амбулаторно-поликлинический [6]. Проведение КР показано всем пациентам, перенесшим ОКС, различные виды хирургической реваскуляризации миокарда (аортокоронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство), пациентам с хронической сердечной недостаточностью, со стабильной ишемической болезнью сердца, периферическим атеросклерозом и лицам с высоким сердечно-сосудистым риском, в том числе и пациентам с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) [7, 8]. На сегодняшний день сахарный диабет (СД) представляет глобальную медико-социальную угрозу для всего общества в целом. Во всех странах количество больных с СД имеет тенденцию к увеличению. По данным Федерального регистра, к началу 2019 г. на диспансерном учете состояло 4,58 млн пациентов с СД, из них 4,2 млн – с СД2 [9]. Хорошо известно, что СД2 – частый спутник ОКС. По данным международных регистров ОКС, распространенность СД среди пациентов с ОКС находится в широком диапазоне от 22 до 65% [10, 11]. Традиционно СД2 рассматривается в качестве предиктора неблагоприятного прогноза при ОКС [12–14]. Исследований отечественных авторов по оценке прогноза при ОКС на фоне СД2 у пациентов, прошедших двух- (минуя ранний стационарный реабилитационный этап) или трехэтапную КР, не проводилось. Результаты существующих публикаций

зарубежных авторов на эту тему малоприменимы в условиях отечественного здравоохранения. Поэтому взаимосвязь наличия СД2 с прогнозом у пациентов с ОКС, подвергнутых двух- или трехэтапной КР, остается неясной.

Цель исследования – оценить влияние СД2 на отдаленный прогноз пациентов с ОКС, подвергнутых трех- и двухэтапной КР.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективном открытом выборочном клиническом исследовании принял участие 251 пациент (119 мужчин и 132 женщины, средний возраст 61 ± 8 лет), госпитализированный с ОКС. Работа выполнялась на базе отделения неотложной кардиологии первичного сосудистого центра Кировской городской клинической больницы №1. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Кировского ГМУ Минздрава России (протокол №29 от 19.09.2018 г.). Получено информированное согласие на участие в исследовании от каждого пациента. Критериями исключения из исследования служили онкологические и аутоиммунные заболевания, тяжелая соматическая патология, фибрилляция предсердий, атриовентрикулярные блокады 2-й и 3-й степени, гемодинамически значимые врожденные или приобретенные пороки сердца, тяжелая сердечная недостаточность (стадии IIБ и III, функциональных классов III–IV), тяжелая почечная и печеночная недостаточность.

В зависимости от наличия диабета выделено две группы: 1-я группа – 120 пациентов с СД2 (основная группа); 2-я группа – 131 пациент без СД2 (группа сравнения). Исследуемые проходили этапы КР: стационарный, ранний стационарный реабилитационный и амбулаторно-поликлинический.

В зависимости от пройденных этапов КР, пациенты основной группы были разделены на 2 подгруппы: 1-я подгруппа – 52 пациента (20 мужчин и 32 женщины в возрасте $62,3 \pm 6,9$ лет), прошедшие три этапа КР; 2-я подгруппа – 68 пациентов (29 мужчин и 39 женщин в возрасте $63,8 \pm 7,7$ лет), прошедших двухэтапную КР.

Аналогичным образом выделены 2 подгруппы в группе сравнения: 3-я подгруппа – 64 пациента (32 мужчины и 32 женщины в возрасте $61,8 \pm 6,9$ лет), прошедшие три этапа КР; 4-я подгруппа – 67 пациентов

(28 мужчин и 39 женщин в возрасте $63,9 \pm 7,3$ лет), прошедших двухэтапную КР.

Исследуемые подгруппы были сопоставимы по полу и возрасту. Характеристика пациентов с ОКС и СД2, включенных в исследование, представлена в *табл. 1*.

У всех обследуемых анализировались клиничко-лабораторные данные, включающие сбор анамнеза, антропометрические данные (индекс массы тела (ИМТ)), биохимические исследования (общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, триглицериды, глюкоза плазмы крови, креатинин, скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI).

Проводили оценку долгосрочного прогноза: развитие сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть (ССС), инфаркт миокарда (ИМ)), необходимость проведения экстренной хирургической реваскуляризации миокарда за 12 мес. Контакт с пациентами осуществлялся по телефону и при плановых визитах. Дополнительно анализировали достижение комбинированной конечной точки (ККТ), включающей все перечисленные неблагоприятные исходы.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы Statistica 10.0. Проверку нормальности распределения данных проводили с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Результаты представлены в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го процентилей (Q_1 – Q_3) для количественных данных и в процентах для качественных показателей. В отдельных случаях количественные показатели представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (S). Парные сравнения

для количественных величин проводили с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Оценка парных различий долей – с помощью критерия χ^2 . Для оценки межгрупповых различий количественных признаков, имеющих нормальное распределение, применяли t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. При множественном сравнении использовали критерий Краскела – Уоллиса с поправкой Бонферрони в случае сравнения четырех групп. Различия считали значимыми при $p < 0,0125$. Построение кривых выживаемости для прогностических показателей проводилось с использованием метода Каплана – Мейера. Достоверность различий оценивали с помощью логарифмического рангового теста.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика исследуемых подгрупп представлена в *табл. 1*. Возрастных и гендерных различий между группами пациентов с СД2 и без него, подвергнутых трех- и двухэтапной КР, выявлено не было. У пациентов с СД2, направленных как на трех-, так и на двухэтапную КР, отмечались более высокие показатели ИМТ по сравнению с пациентами без диабета. Типичная ангинозная боль при поступлении и признаки острой сердечной недостаточности наблюдались одинаково часто среди пациентов всех исследуемых подгрупп. Все подгруппы пациентов были также сопоставимы по встречаемости нозологий в структуре ОКС: нестабильной стенокардии, ИМ с подъемом ST и без подъема ST.

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов с ОКС и СД2, включенных в исследование

● **Table 1.** Clinical characteristics of ACS patients with and without diabetes

Параметр	ОКС + СД2 (n = 120)		ОКС (n = 131)		p
	3 КР (n = 52)	2 КР (n = 68)	3 КР (n = 64)	2 КР (n = 67)	
Мужчины, n (%)	20 (38,5)	29 (42,6)	32 (50)	38 (41,8)	$p_{1-2} = 0,783$ $p_{3-4} = 0,552$ $p_{1-3} = 0,291$ $p_{2-4} = 0,144$
Возраст, лет M $\pm$ SD	$62,3 \pm 6,9$	$63,8 \pm 7,7$	$62,8 \pm 7,9$	$63,9 \pm 7,4$	$p_{1-2} = 0,249$ $p_{3-4} = 0,081$ $p_{1-3} = 0,534$ $p_{2-4} = 0,986$
ИМТ, кг/м ² Me [Q_1 ; Q_3]	31 [27; 34]	31 [27; 33]	27 [24; 30]	27 [25; 31]	$p_{1-2} = 0,770$ $p_{3-4} = 0,190$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$
Типичная ангинозная боль, n (%)	47 (90,4)	61 (89,7)	62 (97)	60 (89,5)	$p_{1-2} = 0,854$ $p_{3-4} = 0,190$ $p_{1-3} = 0,286$ $p_{2-4} = 0,800$
Класс ОЧН по Killip, n (%)					
I	27 (90)	26 (84)	33 (97)	30 (96,8)	$p_{1-2} = 0,304$ $p_{3-4} = 0,547$ $p_{1-3} = 0,882$ $p_{2-4} = 0,551$
II	3 (10)	5 (16)	1 (3)	2 (3,2)	$p_{1-2} = 0,980$ $p_{3-4} = 0,496$ $p_{1-3} = 0,470$ $p_{2-4} = 0,217$
III–IV	-	-	-	-	-
НС, n (%)	22 (42,3)	37 (54,4)	30 (46,9)	36 (53,7)	$p_{1-2} = 0,258$ $p_{3-4} = 0,542$ $p_{1-3} = 0,761$ $p_{2-4} = 0,926$
ИМбнST, n (%)	26 (50)	22 (32,4)	27 (42,2)	27 (40,3)	$p_{1-2} = 0,077$ $p_{3-4} = 0,966$ $p_{1-3} = 0,514$ $p_{2-4} = 0,435$
ИМпST, n (%)	4 (7,7)	9 (13,2)	7 (10,9)	4 (6)	$p_{1-2} = 0,502$ $p_{3-4} = 0,478$ $p_{1-3} = 0,784$ $p_{2-4} = 0,255$

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ИМбнST – инфаркт миокарда без подъема ST; ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; КР – кардиореабилитация; НС – нестабильная стенокардия; ОЧН – острая сердечная недостаточность.

● **Таблица 2.** Лабораторная характеристика пациентов с ОКС и СД2, включенных в исследование
 ● **Table 2.** Laboratory characteristics of ACS patients with and without diabetes

Параметр	ОКС + СД2 (n = 120)		ОКС (n = 131)		p
	3 КР (n = 52)	2 КР (n = 68)	3 КР (n = 64)	2 КР (n = 67)	
ДЛП, n (%)	49 (94,2)	62 (91,2)	61 (95,3)	62 (92,5)	$p_{1-2} = 0,780$ $p_{3-4} = 0,766$ $p_{1-3} = 0,873$ $p_{2-4} = 0,980$
ОХС, ммоль/л Ме [Q ₁ ; Q ₃]	5,3 [4,1; 6,5]	5 [4,3; 5,9]	5,2 [4,6; 6,7]	5,5 [4,9; 6,4]	$p_{1-2} = 0,433$ $p_{3-4} = 0,457$ $p_{1-3} = 0,621$ $p_{2-4} = 0,028$
ЛПНП, ммоль/л Ме [Q ₁ ; Q ₃]	2,98 [2,1; 3,5]	3 [2,3; 3,6]	3,2 [2,6; 4,5]	3,5 [2,6; 4,2]	$p_{1-2} = 0,131$ $p_{3-4} = 0,333$ $p_{1-3} = 0,056$ $p_{2-4} = 0,909$
ЛПВП, ммоль/л Ме [Q ₁ ; Q ₃]	1,1 [0,9; 1,3]	1,04 [0,9; 1,3]	1,3 [1,1; 1,5]	1,3 [1,1; 1,6]	$p_{1-2} = 0,072$ $p_{3-4} = 0,021$ $p_{1-3} = 0,072$ $p_{2-4} = 0,021$
ТГ, ммоль/л Ме [Q ₁ ; Q ₃]	2,1 [1,4; 3,6]	1,8 [1,2; 2,6]	1,1 [0,8; 1,8]	1,3 [0,9; 1,9]	$p_{1-2} = 0,300$ $p_{3-4} = 0,173$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,011$
Креатинин, мкмоль/л Ме [Q ₁ ; Q ₃]	83 [66; 97]	85 [73; 101]	84 [71; 100]	84 [68; 96]	$p_{1-2} = 0,305$ $p_{3-4} = 0,395$ $p_{1-3} = 0,521$ $p_{2-4} = 0,212$
СКФ мл/мин/1,73 м ² Ме [Q ₁ ; Q ₃]	82 [56; 93]	70 [57; 87]	81 [62; 94]	76 [62; 88]	$p_{1-2} = 0,521$ $p_{3-4} = 0,212$ $p_{1-3} = 0,305$ $p_{2-4} = 0,395$
НвА _{1с} , % Ме [Q ₁ ; Q ₃]	7,3 [6,5; 8,7]	7,5 [6,5; 8,3]	5,5 [5,4; 5,7]	5,5 [5,3; 5,6]	$p_{1-2} = 0,842$ $p_{3-4} = 0,056$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$
Глюкоза, ммоль/л Ме [Q ₁ ; Q ₃]	7,6 [5,1; 10,1]	6,5 [5,1; 9,8]	4,4 [3,8; 4,9]	4,2 [3,8; 4,2]	$p_{1-2} = 0,526$ $p_{3-4} = 0,388$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$

Примечание: ДЛП – дислипидемия; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТГ – триглицериды.

Нарушение липидного обмена имело место у большинства пациентов, включенных в исследование. Среди пациентов с СД2 подгрупп как трех- ($p < 0,001$), так и двухэтапной КР ($p = 0,011$) оказались выше уровни триглицеридов по сравнению с больными без диабета. Уровень гликированного гемоглобина и глюкозы плазмы крови при поступлении у пациентов с СД2, направленных на трех- и двухэтапную КР, были сопоставимы (табл. 2).

Распространенность ожирения ($p = 0,034$), болезни периферических артерий (БПА) ($p = 0,001$), перенесенных ИМ ($p = 0,028$) и инсульта ($p = 0,021$) оказалась выше среди пациентов с СД2 при трехэтапной КР по сравнению с больными без диабета (табл. 3).

● **Таблица 3.** Сравнительная характеристика больных с ОКС и СД2 при трехэтапной кардиореабилитации

● **Table 3.** Comparative characteristics of ACS patients with and without diabetes on three-stage cardiac rehabilitation

Параметр	ОКС + СД2 (n = 52)	ОКС (n = 64)	p
Ожирение, n (%)	29 (55,8)	22 (34,3)	0,034
АГ, n (%)	52 (100)	64 (100)	1,000
БПА, n (%)	14 (26,9)	2 (3,1)	0,001
ХБП, n (%)	21 (40,4)	20 (31,3)	0,408
Перенесенный ИМ, n (%)	25 (48,1)	17 (26,6)	0,028
Перенесенный инсульт, n (%)	6 (11,5)	2 (3,1)	0,021

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; БПА – болезнь периферических артерий; ХБП – хроническая болезнь почек.

Пациентов с СД2, направленных на двухэтапную КР, в сравнении с пациентами без диабета отличала высокая распространенность ожирения ($p < 0,001$), БПА ($p = 0,049$), перенесенных ИМ ($p = 0,030$) и инсульта ($p = 0,021$) (табл. 4).

При анализе частоты сердечно-сосудистых событий в течение 12 мес. при прохождении трехэтапной КР после эпизода ОКС частота выполнения экстренной хирургической реваскуляризации миокарда в группах пациентов с СД2 и без него не различалась (21,2% против 9,4%, $p = 0,129$) (рис. 1).

Однако пациенты с сопутствующим СД2, миновавшие ранний стационарный реабилитационный этап, в дальнейшем чаще нуждались в экстренной хирургической реваскуляризации миокарда в сравнении с больными без диабета (17,6% против 4,5%, $p = 0,031$) (рис. 2).

● **Таблица 4.** Сравнительная характеристика больных с ОКС и СД2 при двухэтапной кардиореабилитации

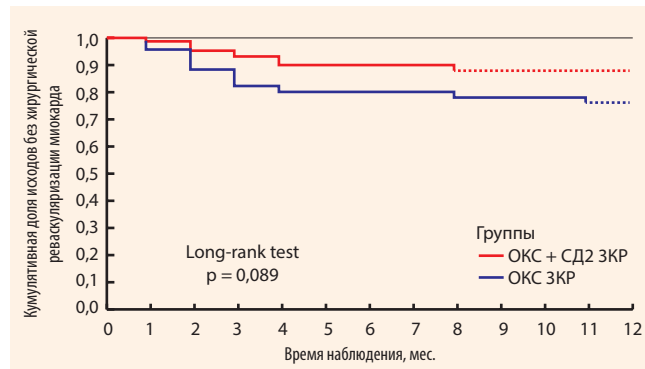
● **Table 4.** Comparative characteristics of ACS patients with and without diabetes on two-stage cardiac rehabilitation

Параметр	ОКС + СД2 (n = 68)	ОКС (n = 67)	p
Ожирение, n (%)	41 (60,3)	19 (28,3)	<0,001
АГ, n (%)	68 (100)	65 (97)	0,496
БПА, n (%)	17 (25)	8 (12)	0,049
ХБП, n (%)	24 (35,3)	17 (25,4)	0,286
Перенесенный ИМ, n (%)	28 (41,2)	16 (23,8)	0,030
Перенесенный инсульт, n (%)	7 (10,3)	-	0,021

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; БПА – болезнь периферических артерий; ХБП – хроническая болезнь почек.

● **Рисунок 1.** Пропорциональная кумулятивная частота реваскуляризации миокарда среди пациентов с СД2 после ОКС при трехэтапной кардиореабилитации за 12 мес. наблюдения

● **Figure 1.** Proportional cumulative frequency of myocardial revascularization among patients with T2DM after ACS on three-stage cardiac rehabilitation during 12 months of follow-up



Аналогичным образом обстояла ситуация с ККТ: частота ее наступления не различалась в группах с СД2 и без него в случае прохождения трехэтапной КР (22,8% против 17,2%, $p = 0,203$) (рис. 3), но среди пациентов с СД2, миновавших ранний стационарный реабилитационный этап, частота развития ККТ была выше при наличии СД2, чем у больных без него (28% против 10,4%, $p = 0,018$) (рис. 4).

В группах пациентов с СД2 и без диабета при прохождении трехэтапной КР частота развития ИМ (1,9% против 4,7%, $p = 0,764$) и ССС (1,9% против 3,1%, $p = 0,855$) не различалась.

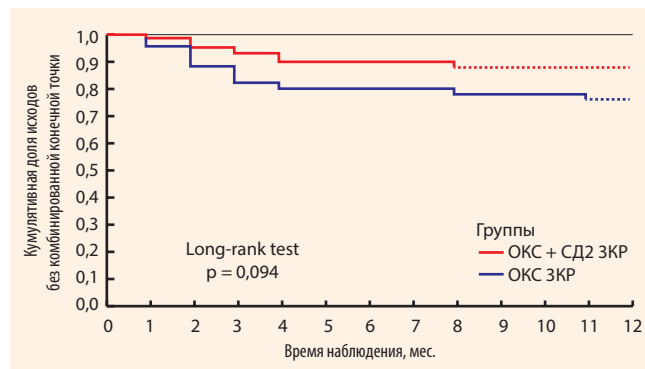
При прохождении двухэтапной КР в группах пациентов с СД2 и без него частота развития ИМ (5,9% против 1,5%, $p = 0,371$) и ССС (2,9% против 1,5%, $p = 0,990$) также не различалась.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время программы КР рассматриваются в качестве эффективного средства вторичной профилактики [15–17]. Эффективность программ реабилитации при ОКС

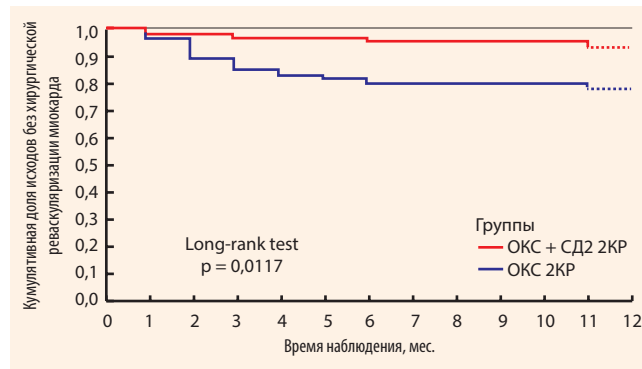
● **Рисунок 3.** Пропорциональная кумулятивная частота развития комбинированной конечной точки среди пациентов с СД2 после ОКС при трехэтапной кардиореабилитации за 12 мес. наблюдения

● **Figure 3.** Proportional cumulative frequency of combined endpoint among patients with T2DM after ACS on three-stage cardiac rehabilitation during 12 months of follow-up



● **Рисунок 2.** Пропорциональная кумулятивная частота реваскуляризации миокарда среди пациентов с СД2 после ОКС при двухэтапной кардиореабилитации за 12 мес. наблюдения

● **Figure 2.** Proportional cumulative frequency of myocardial revascularization among patients with T2DM after ACS on two-stage cardiac rehabilitation during 12 months of follow-up



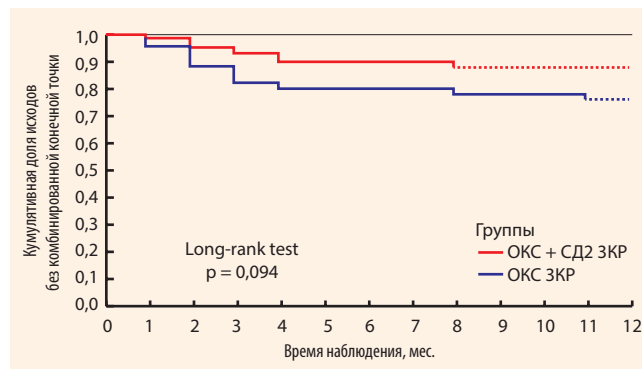
не вызывает сомнений в улучшении госпитального и отдаленного прогноза. Доказано, что применение комплексных программ КР снижает вероятность повторного ИМ и риск ССС у пациентов после ОКС [18–20]. Однако работы зарубежных и отечественных авторов по изучению влияния реабилитационных мероприятий на прогноз при ИБС опираются на данные пациентов без учета статуса СД [21, 22].

По данным нашего исследования, частота предъявления жалоб на типичную ангинозную боль при поступлении у пациентов с диабетом и без него не отличалась (90 и 93% соответственно, $p = 0,375$), что соответствует результатам исследования РЕКОРД [23], где жалобы на боль как основной симптом при поступлении в стационар предъявляли 87,1% пациентов с диабетом и 89,6% пациентов без диабета ($p = 0,800$).

В проведенной работе у пациентов с ОКС и СД2 подгрупп трех- и двухэтапной КР не выявлено различий по распространенности ожирения ($p = 0,756$), артериальной гипертензии ($p = 1,000$), БПА ($p = 0,987$), хронической болезни почек ($p = 0,704$), перенесенных ИМ ($p = 0,865$) и

● **Рисунок 4.** Пропорциональная кумулятивная частота развития комбинированной конечной точки среди пациентов с СД2 после ОКС при двухэтапной кардиореабилитации за 12 мес. наблюдения

● **Figure 4.** Proportional cumulative frequency of combined endpoint among patients with T2DM after ACS on two-stage cardiac rehabilitation during 12 months of follow-up



инсульта ($p = 0,937$). Пациентов с СД2 подгрупп трех- и двухэтапной КР отличали высокие значения ИМТ, большая частота встречаемости ожирения, БПА, перенесенных ИМ и инсульта по сравнению с пациентами без диабета.

Полученные данные отличаются от результатов исследования Y. Choe et al., проведенного в 2018 г., с участием 682 пациентов с перенесенным ИМ, в том числе 187 пациентов с СД2, прошедших трехэтапную КР. Исследуемые группы пациентов не различались по ИМТ (26 кг/м^2 с диабетом и 25 кг/м^2 без диабета, $p = 0,933$) и распространенности дислипидемии ($34,1\%$ с диабетом и $39,3\%$ без диабета, $p = 0,485$), однако встречаемость артериальной гипертензии была выше в группе пациентов с СД2 по сравнению с больными без диабета ($64,3\%$ против $30,5\%$, $p < 0,001$) [24].

Прогностические показатели наших пациентов с СД2 и без него подгруппы трехэтапной КР, а именно частота развития ИМ ($1,9\%$ против $4,7\%$, $p = 0,764$), ССС ($1,9\%$ против $3,1\%$, $p = 0,855$), выполнение экстренной хирургической реваскуляризации миокарда ($21,2\%$ против $9,4\%$, $p = 0,129$) и достижение ККТ ($22,8\%$ против $17,2\%$, $p = 0,203$), не различались.

Результаты исследования согласуются с данными R. Reibis et al., включающими 1614 пациентов, в том числе 268 пациентов с СД2, направленных в реабилитационные центры Германии после ОКС. В исследовании не выявлено

различий в течение 12 мес. по частоте развития ИМ ($2,9\%$ против $2,4\%$, $p = 0,646$), ССС ($1,5\%$ против $1,2\%$, $p = 0,874$) и хирургической реваскуляризации миокарда ($1,8\%$ против $1,7\%$, $p = 0,912$) в группах пациентов с диабетом и без диабета в течение 12 мес. наблюдения [25].

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с ОКС и сахарным диабетом 2-го типа, прошедшие двухэтапную кардиореабилитацию, в течение 12 мес. в 4 раза чаще по сравнению с таковыми без диабета нуждались в экстренной хирургической реваскуляризации миокарда.
2. Среди пациентов с ОКС и сахарным диабетом 2-го типа, прошедших трехэтапную кардиореабилитацию, как с диабетом, так и без него, не установлено существенных различий в прогностических показателях за 12 мес. наблюдения.
3. Для улучшения прогноза при ОКС пациентам с сахарным диабетом 2-го типа необходимо рекомендовать трехэтапную кардиореабилитацию.



Поступила / Received: 10.02.2020

Поступила после рецензирования / Revised: 28.02.2020

Принята в печать / Accepted: 25.03.2020

Список литературы

1. Аронов Д.М., Козлова Л.В., Бубнова М.Г. Современное состояние и проблемы кардиореабилитации в России. *CardioSomatika*. 2017;8(3):5–9. Режим доступа: https://cardiosomatics.orcscience.ru/archive/2017/tom-8-3-2017/sovremennoe-sostoyanie-i-problemy-kardioreabilitatsii-v-rossii_1083/?element.
2. Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Проблемы внедрения новой системы кардиореабилитации в России. *Российский кардиологический журнал*. 2013;4(4):14–22. doi: 10.15829/1560-4071-2013-4-14-22.
3. Koskinas K.C., Siontis G.C., Piccolo R., Franzone A., Haynes A., Rat-Wirtzler J. et al. Impact of Diabetic Status on Outcomes After Revascularization With Drug-Eluting Stents in Relation to Coronary Artery Disease Complexity: Patient-Level Pooled Analysis of 6081 Patients. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(2):1–11. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003255.
4. Володина К.А., Линчак Р.М., Анкасов Е.Е., Алаева Е.Н., Руненко С.Д., Курбакова Е.В. История кардиореабилитации: от строго 2-месячного постельного режима до скандинавской ходьбы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(4):100–105. doi: 10.15829/1728-8800-2017-4-100-105.
5. McMahon S.R., Ades P.A., Thompson P.D. The role of cardiac rehabilitation in patients with heart disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2017;27(6):420–425. doi: 10.1016/j.tcm.2017.02.005.
6. Мисюра О.Ф., Шестаков В.Н., Зобенко И.А., Карпунин А.В., Александров П.В., Горюнова А.А. Организационные основы кардиореабилитации. *Кардиосоматика*. 2018;9(4):11–16. doi: 10.26442/22217185.2018.4.000012.
7. Anderson L., Oldridge N., Thompson D.R., Zwisler A.D., Rees K., Martin N., Taylor R.S. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Am Coll Cardiol*. 2016;67(1):1–12. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.044.
8. Piepoli M.F., Corrà U., Adamopoulos S., Benzer W., Bjarnason-Wehrens B., Cripples M. et al. Secondary prevention in the clinical management of patients with cardiovascular diseases. core components, standards and outcome measures for referral and delivery: a policy statement from the cardiac rehabilitation section of the European association for cardiovascular prevention & rehabilitation. endorsed by the committee for practice guidelines of the european society of cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(6):664–681. doi: 10.1177/2047487312449597.
9. 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(52–2):4–61. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41436743>.
10. Lettino M., Andell P., Zeymer P., Widimsky P., Danchin N., Bardaji A. et al. Diabetic patients with acute coronary syndromes in contemporary European registries: characteristics and outcomes. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3(4):198–213. doi: 10.1093/ehjcvp/pvw049.
11. Zhou M., Liu J., Hao Y., Liu J., Huo Y., Smith S.C. Jr. et al. Prevalence and in-hospital outcomes of diabetes among patients with acute coronary syndrome in China: findings from the Improving Care for Cardiovascular Disease in China-Acute Coronary Syndrome Project. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):147. doi: 10.1186/s12933-018-0793-x.
12. Ramanathan K., Abel J.G., Park J.E., Fung A., Mathew V., Taylor C.M. et al. Surgical versus percutaneous coronary revascularization in patients with diabetes and acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(24):2995–3006. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.029.
13. Foussas S.G. Acute coronary syndromes and diabetes mellitus. *Hellenic J Cardiol*. 2016;57(5):375–377. doi: 10.1016/j.hjc.2016.12.012.
14. Hammoudeh A.J., Tabbalat R., Alhaddad I.A., Khader Y., Jarrah M., Izraiq M., Al-Mousa E. Short- and long-term outcomes in middle eastern diabetic patients after percutaneous coronary intervention: results from the first jordanian pci registry (JOPCR1). *Diabetol Int*. 2016;8(1):30–38. doi: 10.1007/s13340-016-0273-z.
15. Ruano-Ravina A., Pena-Gil C., Abu-Assi E., Raposeiras S., Hof A., Meindersma E. et al. Participation and adherence to cardiac rehabilitation programs. A Systematic Review. *Int J Cardiol*. 2016;223:436–443. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.120.
16. Foster J.G., Lewis S.F., Hennekens C.H. Editorial Commentary: Cardiac Rehabilitation: Major Benefits and Minor Risks. *Trends Cardiovasc Med*. 2017;27(6):426–427. doi: 10.1016/j.tcm.2017.03.001.
17. Simon M., Korn K., Cho L., Blackburn G.G., Raymond C. Cardiac rehabilitation: a class 1 recommendation. *Cleve Clin J Med*. 2018;85(7):551–558. doi: 10.3949/ccjm.85a.17037.
18. Powell R., McGregor G., Ennis S., Kimani P.K., Underwood M. Is exercise-based cardiac rehabilitation effective? A systematic review and meta-analysis to re-examine the evidence. *BMJ Open*. 2018;8(3):1–14. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019656.
19. Kotseva K., Wood D., Bacquer D. EUROASPIRE investigators. Determinants of participation and risk factor control according to attendance in cardiac rehabilitation programmes in coronary patients in Europe: EUROASPIRE IV Survey. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(15):1242–1251. doi: 10.1177/2047487318781559.
20. Kasperowicz A., Cymerys M., Kasperowicz T. Effectiveness of cardiac rehabilitation in exercise capacity increase in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(21):4085. doi: 10.3390/ijerph16214085.
21. Бубнова М.Г., Барбараш О.Л., Долецкий А.А., Красникий В.Б., Лебедева Е.В., Лямина Н.П. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. *Российский кардиологический журнал*. 2015;1(1):6–52. doi: 10.15829/1560-4071-2015-1-6-52.
22. Urbinati S., Tonet E. Cardiac rehabilitation after STEMI. *Minerva Cardioangiol*. 2018;66(4):464–470. doi: 10.23736/S0026-4725.18.04674-1.
23. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Острый коронарный синдром у больных сахарным диабетом: реальная практика российских стационаров (по результатам регистра RECOD). *Сахарный диабет*. 2012;15(2):27–31. doi: 10.14341/2072-0351-5515.
24. Choe Y. Han J.Y., Choi I.S., Park H.K. Improvement of exercise capacity in patients with type 2 diabetes mellitus during cardiac rehabilitation. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2018;56(4):981–983. doi: 10.23736/S1973-9087.18.05250-4.
25. Reibis R., Tresz A., Bestehorn K., Karoff M., Schwaab B., Wirth A. et al. Comparable short-term prognosis in diabetic and non-diabetic patients with acute coronary syndrome after cardiac rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(1):15–22. doi: 10.1177/1741826710393993.

References

- Aronov D.M., Kozlova L.V., Bubnova M.G. Current state and problems of cardio rehabilitation in Russia. *CardioSomatika = Cardiosomatics*. 2017;8(3):5–9. (In Russ.) Available at: https://cardiosomatics.orscience.ru/archive/2017/tom-8-3-2017/sovremennoe-sostoyanie-i-problemy-kardioreabilitatsii-v-rossii_1083?element.
- Aronov D.M., Bubnova M.G. Challenges of the implementation of a new cardiac rehabilitation system in Russia. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2013;4(14):14–22. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2013-4-14-22.
- Koskinas K.C., Siontis G.C., Piccolo R., Franzone A., Haynes A., Rat-Wirtzler J. et al. Impact of Diabetic Status on Outcomes After Revascularization With Drug-Eluting Stents in Relation to Coronary Artery Disease Complexity: Patient-Level Pooled Analysis of 6081 Patients. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(2):1–11. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003255.
- Volodina K.A., Linchak R.M., Achkasov E.E., Alaeva E.N., Runenko S.D., Kurbakova E.V. The history of cardiorehabilitation: from a strict 2-month bed rest to scandinavian walking. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(4):100–105. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2017-4-100-105.
- McMahon S.R., Ades P.A., Thompson P.D. The role of cardiac rehabilitation in patients with heart disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2017;27(6):420–425. doi: 10.1016/j.tcm.2017.02.005.
- Misyura O.F., Shestakov V.N., Zobenko I.F., Karpukhin A.V., Aleksandrov P.V., Goryunova A.A. Organizational basis of cardiorehabilitation. *Kardiosomatika = Cardiosomatics*. 2018;9(4):11–16. (In Russ.) doi: 10.26442/22217185.2018.4.000012.
- Anderson L., Oldridge N., Thompson D.R., Zwisler A.D., Rees K., Martin N., Taylor R.S. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Am Coll Cardiol*. 2016;67(1):1–12. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.044.
- Piepoli M.F., Corrà U., Adamopoulos S., Benzer W., Bjarnason-Wehrens B., Cupples M. et al. Secondary prevention in the clinical management of patients with cardiovascular diseases. core components, standards and outcome measures for referral and delivery: a policy statement from the cardiac rehabilitation section of the European association for cardiovascular prevention & rehabilitation. endorsed by the committee for practice guidelines of the European society of cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(6):664–681. doi: 10.1177/2047487312449597.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Isakov M.A., Zheleznyakova A.V. Atlas of Diabetes Register in Russian Federation, status 2018. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2019;22(S2–2):4–61. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41436743>.
- Lettingo M., Andell P., Zeymer U., Widimsky P., Danchin N., Bardaji A. et al. Diabetic patients with acute coronary syndromes in contemporary European registries: characteristics and outcomes. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3(4):198–213. doi: 10.1093/ehjcvp/pvw049.
- Zhou M., Liu J., Hao Y., Liu J., Huo Y., Smith S.C. Jr. et al. Prevalence and in-hospital outcomes of diabetes among patients with acute coronary syndrome in China: findings from the Improving Care for Cardiovascular Disease in China-Acute Coronary Syndrome Project. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):147. doi: 10.1186/s12933-018-0793-x.
- Ramanathan K., Abel J.G., Park J.E., Fung A., Mathew V., Taylor C.M. et al. Surgical versus percutaneous coronary revascularization in patients with diabetes and acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(24):2995–3006. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.029.
- Foussas S.G. Acute coronary syndromes and diabetes mellitus. *Hellenic J Cardiol*. 2016;57(5):375–377. doi: 10.1016/j.hjc.2016.12.012.
- Hammoudeh A.J., Tabbalat R., Alhaddad I.A., Khader Y., Jarrah M., Izraiq M., Al-Mousa E. Short- and long-term outcomes in middle eastern diabetic patients after percutaneous coronary intervention: results from the first jordanian pci registry (JOPCR1). *Diabetol Int*. 2016;8(1):30–38. doi: 10.1007/s13340-016-0273-z.
- Ruano-Ravina A., Pena-Gil C., Abu-Assi E., Raposeiras S., Hof A., Meindersma E. et al. Participation and adherence to cardiac rehabilitation programs. A Systematic Review. *Int J Cardiol*. 2016;223:436–443. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.120.
- Foster J.G., Lewis S.F., Hennekens C.H. Editorial Commentary: Cardiac Rehabilitation: Major Benefits and Minor Risks. *Trends Cardiovasc Med*. 2017;27(6):426–427. doi: 10.1016/j.tcm.2017.03.001.
- Simon M., Korn K., Cho L., Blackburn G.G., Raymond C. Cardiac rehabilitation: a class 1 recommendation. *Cleve Clin J Med*. 2018;85(7):551–558. doi: 10.3949/ccjm.85a.17037.
- Powell R., McGregor G., Ennis S., Kimani P.K., Underwood M. Is exercise-based cardiac rehabilitation effective? A systematic review and meta-analysis to re-examine the evidence. *BMJ Open*. 2018;8(3):1–14. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019656.
- Kotseva K., Wood D., Bacquer D. EUROASPIRE investigators. Determinants of participation and risk factor control according to attendance in cardiac rehabilitation programmes in coronary patients in Europe: EUROASPIRE IV Survey. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(15):1242–1251. doi: 10.1177/2047487318781359.
- Kasperowicz A., Cymerys M., Kasperowicz T. Effectiveness of cardiac rehabilitation in exercise capacity increase in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(21):4085. doi: 10.3390/ijerph16214085.
- Bubnova M.G., Barbarash O.L., Doletsky A.A., Krasnitsky V.B., Lebedev E.V., Lyamina N.P. et al. Acute ST elevation myocardial infarction: aftercare and secondary prevention. National Russian guidelines. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2015;1(6):5–52. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2015-1-6-52.
- Urbiniati S., Tonet E. Cardiac rehabilitation after STEMI. *Minerva Cardioangiol*. 2018;66(4):464–470. doi: 10.23736/S0026-4725.18.04674-1.
- Erlikh A.D., Gratsianskiy N.A. Acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus: analysis of Russian hospital care. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2012;15(2):27–31. (In Russ.) doi: 10.14341/2072-0351-5515.
- Choe Y., Han J.Y., Choi I.S., Park H.K. Improvement of exercise capacity in patients with type 2 diabetes mellitus during cardiac rehabilitation. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2018;56(4):981–983. doi: 10.23736/S1973-9087.18.05250-4.
- Reibis R., Tresz A., Bestehorn K., Karoff M., Schwaab B., Wirth A. et al. Comparable short-term prognosis in diabetic and non-diabetic patients with acute coronary syndrome after cardiac rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(1):15–22. doi: 10.1177/1741826710393993.

Информация об авторах:

Никитина Елена Александровна, ассистент кафедры внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 610998, Россия, Киров, ул. К. Маркса, д. 112; e-mail: nikitinae1991@mail.ru

Чичерина Елена Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 610998, Россия, Киров, ул. К. Маркса, д. 112; e-mail: e-chicherina@bk.ru

Елсукова Ольга Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 610998, Россия, Киров, ул. К. Маркса, д. 112; e-mail: oselsukova@mail.ru

Метелев Илья Сергеевич, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 610998, Россия, Киров, ул. К. Маркса, д. 112; e-mail: rybanalim@rambler.ru

Information about the authors:

Elena A. Nikitina, assistant of the Department of Internal medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kirov State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 112, K. Marx St., Kirov, 610998, Russia; e-mail: nikitinae1991@mail.ru

Elena N. Chicherina, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kirov State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 112, K. Marx St., Kirov, 610998, Russia; e-mail: e-chicherina@bk.ru

Olga S. Elskova, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of Internal medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kirov State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 112, K. Marx St., Kirov, 610998, Russia; e-mail: oselsukova@mail.ru

Ilya S. Meteleev, Cand. of Sci. (Med), Assistant of the Department of Faculty Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kirov State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 112, K. Marx St., Kirov, 610998, Russia; e-mail: rybanalim@rambler.ru

Проблема назначения антикоагулянтной терапии пациентам с фибрилляцией предсердий на региональном уровне

М.Г. Назаркина✉, ORCID: 0000-0003-3817-8624, e-mail: mn1803@rambler.ru

В.В. Столярова, ORCID: 0000-0002-6164-4737, e-mail: vera_s00@mail.ru

Д.А. Карпова, e-mail: karpova-dasha1996@mail.ru

Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва; 430005, Россия, Саранск, ул. Большевикская, д. 68

Резюме

Введение. В структуре заболеваемости и смертности сердечно-сосудистые заболевания во всем мире занимают лидирующее место, среди них весомая часть представлена нарушениями сердечного ритма. Фибрилляция предсердий (ФП) – аритмия, которая представляет опасность развития тромбоэмболических осложнений, и ее лечение сопряжено с трудностями постоянной профилактической антикоагулянтной терапии.

Цель исследования. Провести анализ назначения антикоагулянтной терапии пациентам с ФП на региональном уровне.

Методы и результаты. Исследование включало 72 пациента с неклапанной формой ФП (от 41 до 82 лет) отделения нарушений ритма и проводимости ГБУЗ Республики Мордовия РКБ № 4 за 2019 г. В зависимости от формы ФП выделено три группы: первая – пациенты с постоянной формой (n = 22), вторая (n = 24) – с персистирующей формой, третья (n = 24) – с пароксизмальной формой. Оценивался риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA2DS2-VASc и геморрагических по HAS-BLED. Все пациенты имели высокий риск тромбоэмболий (индекс более 2 баллов), что отражает наличие множества факторов риска и указывает на необходимость назначения оральных антикоагулянтов (ОАК). Согласно расчетам шкалы HAS-BLED, риск геморрагических осложнений у большинства пациентов был низкий (2 и менее баллов) – нет значимого повышения риска кровотечений, но необходим тщательный контроль. При анализе полученных результатов выявлено, что ОАК принимали только 54% пациентов, несмотря на то, что всем была показана терапия антикоагулянтами. При анализе историй пациентов, не принимавших антикоагулянты, было выявлено, что 23% пациентов, несмотря на рекомендации врача, отказались от приема препаратов, 47% отказ обосновали невозможностью контроля МНО и 30% не имели возможности приобрести дорогостоящие новые ОАК.

Вывод. Несмотря на рекомендации по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий, лишь 54% назначены оральные антикоагулянты.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, международное нормализованное отношение, шкала CHA2DS2-VASc, шкала HAS-BLED

Для цитирования: Назаркина М.Г., Столярова В.В., Карпова Д.А. Проблема назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий на региональном уровне. *Медицинский совет.* 2020;(11):19–25. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-19-25.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Problem of prescribing anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation on the regional level

Maria G. Nazarkina✉, ORCID: 0000-0003-3817-8624, e-mail: mn1803@rambler.ru

Vera V. Stolyarova, ORCID: 0000-0002-6164-4737, e-mail: vera_s00@mail.ru

Darya A. Karpova, e-mail: karpova-dasha1996@mail.ru

Research Ogarev Mordovia State University; 68, Bolshevistskaya St., Saransk, 430005, Russia

Abstract

Introduction. Cardiovascular diseases are the leading cause of morbidity and mortality worldwide, with heart rhythm disorders accounting for a significant proportion of them. Atrial fibrillation (AF) is an arrhythmia that poses a risk of thromboembolic complications and is difficult to treat with ongoing preventive anticoagulant therapy.

Aim of the study. To analyze the prescription of anticoagulant therapy to patients with AF on the regional level.

Methods and results. The study included 72 patients with the nonvalvular form of AF (from 41 to 82 years old) of the Department of Rhythm and Conductivity Abnormalities of the State Budgetary Institution of the Republic of Mordovia RCH № 4 for 2019. Three groups were singled out depending on the AF form: the first one – patients with the constant form (n = 22), the second one (n = 24) – with the persistent form, the third one (n = 24) – with the paroxysmal form. The risk of thromboembolic complications was assessed using the CHA2DS2-VASc scale and hemorrhagic complications using the HAS-BLED scale. All patients had a high risk of thromboembolism (index above 2 points), which reflects multiple risk factors and indicates the need for oral anticoagulants (OAC). According to HAS-BLED scale calculations, the risk of haemorrhagic complications was low in most patients (2 or less points) – there was no significant increase in the risk of bleeding, but careful monitoring is required. Analysis of the results revealed that only 54% of patients took OAC, despite the fact that all patients were shown anticoagulant therapy. When analyzing the cases

of patients who did not take anticoagulants, it was found that 23% of patients, despite the doctor's recommendations, refused to take the drugs, 47% of patients justified the inability to control IHR and 30% were unable to purchase expensive new OAC.

Conclusion. Despite the recommendations for the management of patients with atrial fibrillation, only 54% were prescribed oral anticoagulants.

Keywords: atrial fibrillation, anticoagulant therapy, international normalized ratio, CHA2DS2-VASc scale, HAS-BLED scale

For citation: Nazarkina M.G., Stolyarova V.V., Karpova D.A. Problem of prescribing anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation on the regional level. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(11):19–25. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-19-25.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) отводят лидирующее место в структуре утраты трудоспособности и смертности во всем мире [1, 2]. В структуре сердечно-сосудистой патологии сердечные аритмии занимают лидирующие позиции и представляют прямую угрозу жизни пациентов [3]. Фибрилляция предсердий (ФП) остается самой распространенной аритмией, ответственной за значительную долю инвалидизации и смертности населения [4, 5].

У 20,9 млн мужчин и 12,6 млн женщин в мире фиксируется ФП, причем наиболее высок уровень заболеваемости в развитых странах. В общей популяции ее частота составляет 1–2%. Отмечается увеличение распространенности ФП с возрастом: в возрасте 40–50 лет – 0,5%, в 80 лет – 5–15%. Наиболее чаще ФП встречается у мужчин, чем у женщин. После 40 лет риск развития ФП составляет около 25% [6, 7].

В ближайшие годы прогнозируется резкое нарастание числа пациентов с ФП. У большинства пациентов ФП постоянно прогрессирует в персистирующую или постоянную форму, что связано с развитием основного заболевания [5]. 1/3 среди всех госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца составляют госпитализации по поводу ФП. Среди ведущих причин госпитализации выделяют тромбоэмболические осложнения, острый коронарный синдром, неотложную терапию аритмии и декомпенсацию сердечной недостаточности [7].

У больных с ФП часто распространена когнитивная дисфункция, которая включает сосудистую деменцию. Согласно результатам небольших исследований, можно сделать вывод, что бессимптомная эмболия способствует ухудшению когнитивной функции у больных с ФП даже при отсутствии явного инсульта [8].

Качество жизни у больных с ФП ухудшается, снижается толерантность к физической нагрузке. По сравнению со здоровыми или пациентами с ишемической болезнью сердца и синусовым ритмом у пациентов с ФП существенно ниже качество жизни [9].

К социально значимым заболеваниям ФП отнесена в 2017 г. [6]. Независимо от наличия известных факторов риска смертность у больных с ФП удваивается [10], к тому же возникновение ФП приводит к изменениям внутрисердечной гемодинамики и сопряжено с развитием тяжелых осложнений: хронической сердечной недостаточности (ХСН) и тромбоэмболических осложнений. Отмечается увеличение с возрастом доли инсультов, которые возникают на фоне ФП: в возрасте 50–59 лет – 6,5%, у 80–89-лет-

них – до 30,7% [3, 9]. Инсульт при ФП протекает более тяжело, приводит к постоянной инвалидности и смерти [1].

По данным трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии (ЭхоКГ), основными причинами тромбоэмболии при ФП являются средней и тяжелой степени систолическая дисфункция левого желудочка, снижение скорости кровотока в ушке левого предсердия с образованием тромба в левом предсердии и его ушке.

К дополнительным факторам риска развития тромбоэмболических осложнений относятся пожилой возраст, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) и органическое повреждение сердца [6].

Долгое время основным препаратом, который применялся для профилактики тромбоэмболических осложнений, был варфарин – антагонист витамина К (АВК). Узкое терапевтическое окно, длительный период от начала действия до максимальной адекватной концентрации, индивидуальная непереносимость являются недостатками при широком использовании варфарина. Риск инсульта резко возрастает, по данным ряда исследований, когда не достигаются целевые уровни международного нормализованного отношения (МНО) или прекращается терапия АВК [11, 12].

За последнее время в клиническую практику были внедрены препараты, отличающиеся по механизму действия и способу применения от АВК. Ими стали новые оральные антикоагулянты (НОАК) [8, 13–15].

Отсутствие стандартизированных тестов для измерения концентрации препарата в крови и их антикоагулянтного эффекта, антидотов является ведущим недостатком новых оральных антикоагулянтов. Не в пользу НОАК, без сомнения, говорит и их стоимость [6, 16, 17].

В последних рекомендациях по диагностике и лечению фибрилляции предсердий появились изменения в стратегии назначения антикоагулянтов. В настоящее время они назначаются всем пациентам вне зависимости от формы ФП. Это накладывает существенное бремя на общество, заставляя решать проблемы, повышающие качество лечения пациентов с ФП [18–20].

Поэтому целью нашего исследования было проанализировать назначение антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП на региональном уровне.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено обследование 72 пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий, находящихся на лечении в отделении нарушений ритма и проводимости

ГБУЗ Республики Мордовия РКБ № 4 за 2019 г.: 36 женщин и 36 мужчин в возрасте от 41 до 82 лет. Все пациенты в зависимости от формы ФП были разделены на три группы: 22 пациента с постоянной формой ФП составили первую группу, 2-я группа включала себя 24 пациента с персистирующей формой ФП, 3-я группа – 26 пациентов с пароксизмальной формой ФП.

Критерий включения – пациенты с неклапанной формой ФП.

Критерии исключения – клапанная форма ФП, пациенты с ХСН III ст., хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации, хронической болезнью почек (ХБП) в терминальной стадии, онкологическими заболеваниями.

В плане обследования проводился сбор жалоб, анамнеза заболевания, жизни, физикальный осмотр, измерение артериального давления и пульса; инструментальные и лабораторные методы исследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови, Холтеровское мониторирование ЭКГ с использованием экспертной системы «Инкарт» КТ-07-3/12Р, ЭХО-кардиоскопия.

Во всех группах проводился расчет риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений согласно шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED [2, 5, 8, 21].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета Microsoft Excel 7.0, где вычислялось среднее значение (М), ошибка среднего значения (m). Статистическая оценка достоверности различий между группами по параметрическим показателям проводилась при помощи t-критерия Стьюдента. За критический уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По полу, возрасту и длительности анамнеза ФП группы пациентов между собой не различались.

Средний возраст в первой группе с постоянной формой ФП составил $68,40 \pm 12,50$ лет, с персистирующей ФП – $64,68 \pm 10,20$ года, с пароксизмальной ФП – $68 \pm 7,43$ года. Все данные представлены в *табл.* Самый длительный анамнез наблюдался у пациентов с постоянной формой ФП – $7,26 \pm 4,63$ года, самый короткий – у пациентов с пароксизмальной формой ФП ($4,58 \pm 4,21$ года).

● **Таблица.** Характеристика больных

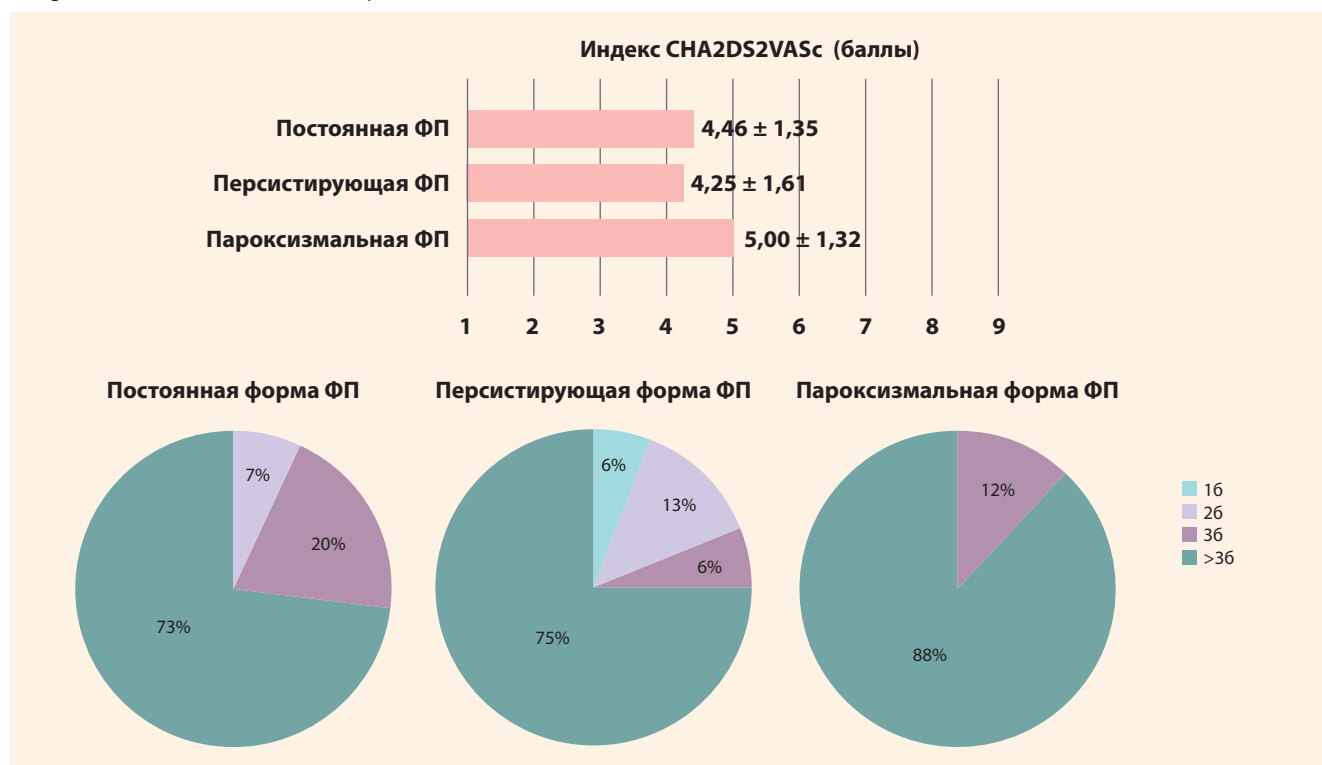
● **Table.** Patient characteristics

Форма ФП	Количество пациентов		Возраст пациентов (лет)	Длительность анамнеза заболевания (лет)
	муж.	жен.		
Постоянная	12	10	$68,4 \pm 12,50$	$7,26 \pm 4,63$
Персистирующая	12	12	$64,68 \pm 10,20$	$5 \pm 3,54$
Пароксизмальная	12	14	$68 \pm 7,43$	$4,58 \pm 4,21$

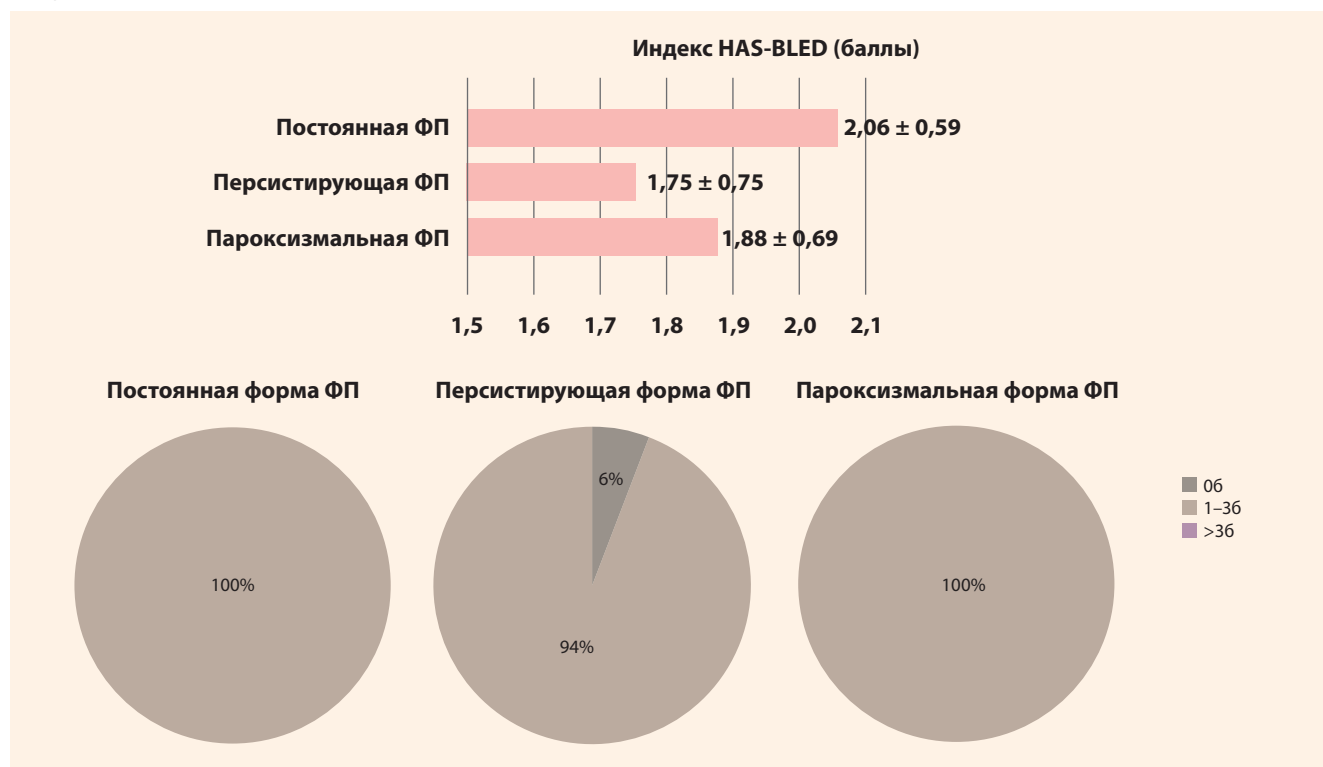
При оценке тромбоэмболических осложнений, согласно шкале CHA₂DS₂-VASc, все исследуемые больные с ФП имели высокий риск – индекс составил ≥ 2 балла, что отражает наличие множества факторов риска и указывает на необходимость назначения им НОАК (*рис. 1*).

● **Рисунок 1.** Индекс CHA₂DS₂VASc у пациентов с ФП

● **Figure 1.** CHA₂DS₂VASc index in patients with AF



● **Рисунок 2.** Индекс HAS-BLED у пациентов с ФП
 ● **Figure 2.** HAS-BLED index in patients with AF



Согласно расчетам шкалы HAS-BLED, риск геморрагических осложнений у большинства пациентов был низкий. Результат 2 балла и менее – нет значимого повышения риска кровотечений, но необходим тщательный контроль (рис. 2).

При анализе полученных результатов выявлено, что ОАК были назначены только 54% пациентам, несмотря на то, что всем показана терапия антикоагулянтами (рис. 3).

Анализируя пациентов, не принимающих антикоагулянтные препараты (АКП), мы выявили, что с постоянной формой ФП 10% отказались от приема препаратов, из них 60% отказ обосновали невозможностью контроля МНО и 30% не имели возможности приобрести дорогостоящие НОАК; при персистирующей форме ФП – 22, 45

и 33%, а при пароксизмальной форме ФП – 36, 36 и 28% соответственно. Отказ большинства пациентов от приема АКП при пароксизмальной форме ФП, скорее всего, обусловлен длительностью анамнеза заболевания, неосознаванием важности назначения лекарственных средств и непониманием развития возможных осложнений при ФП (рис. 4).

Все пациенты, которые не получали АКП, с профилактической целью принимали ацетилсалициловую кислоту (АСК), что не отражает принципы антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий. АСК + клопидогрел или АСК следует рассматривать только при непереносимости АКП, не связанной с риском кровотечений.

ВЫВОДЫ

1. При изучении риска развития тромбоэмболических осложнений на региональном уровне по результатам шкалы CHA2DS2VASc индекс у всех пациентов ≥ 2 балла. Всем пациентам показана терапия антикоагулянтами.
2. При оценке риска кровотечений по шкале HAS-BLED у пациентов с ФП на региональном уровне результат варьировал от 1,75 до 2,06 баллов, что указывает на незначительный риск кровотечений, но необходим тщательный контроль, что будет снижать риск развития геморрагических осложнений.
3. Несмотря на рекомендации по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий, лишь 54% назначены оральные антикоагулянты.

● **Рисунок 3.** Назначение антикоагулянтов у больных с ФП
 ● **Figure 3.** Prescription of anticoagulants in patients with AF

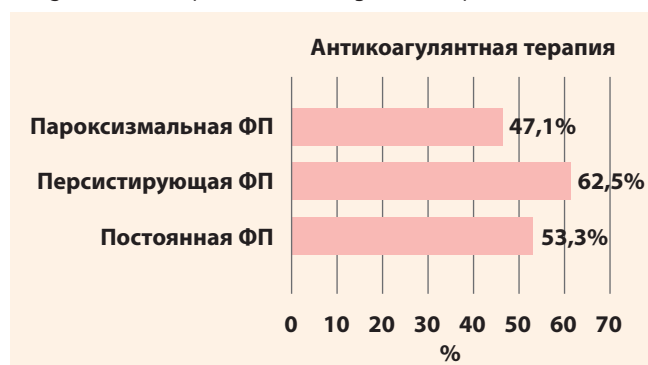
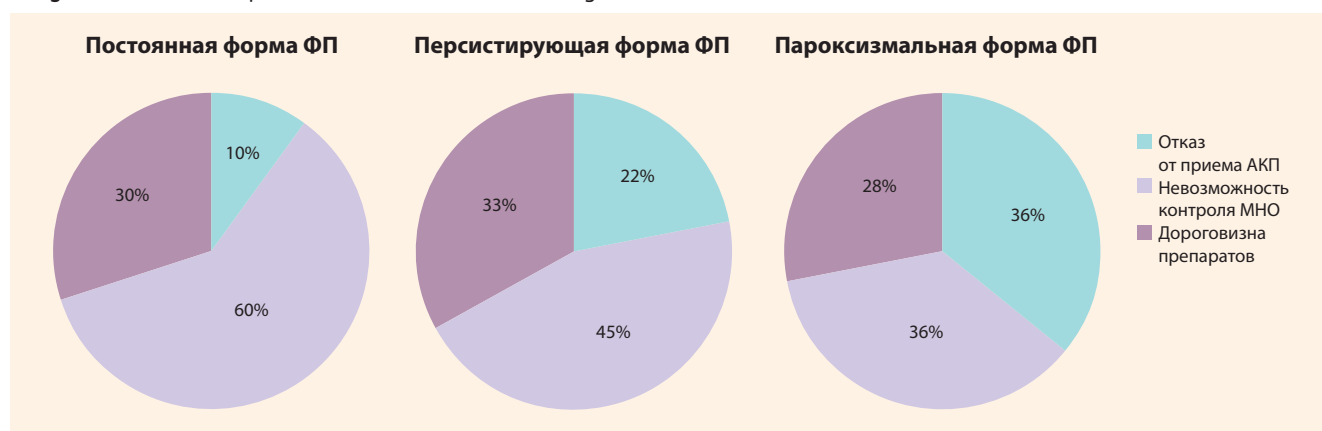


Рисунок 4. Причины, при которых пациенты не принимали антикоагулянты
 Figure 4. Reasons for patients who did not use anticoagulants



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее значимой в практической медицине среди кардиологов и терапевтов остается проблема ведения пациентов с ФП.

Учитывая разнообразие АКП, их назначение у больных с фибрилляцией предсердий требует пристального внимания при подборе адекватной антикоагулянтной терапии в каждом конкретном случае. В первую очередь необходим осмысленный выбор препарата. При клапанной ФП назначается только варфарин, тогда как при неклапанной ФП в настоящее время предпочтение отдается НОАК.

Фибрилляция предсердий является важной причиной развития сердечной недостаточности, инсульта и других тромбоэмболических осложнений, значительно увеличивает относительный риск общей и сердечно-сосудистой смертности. Осложнения ФП вызывают стойкую утрату трудоспособности людей трудоспособного возраста.

Исследование показало, что значительной части пациентов не назначается терапия антикоагулянтами. Каждый

второй пациент, нуждающийся в применении антикоагулянтной терапии для профилактики тромбоэмболии, не получал ее.

При применении антикоагулянтных препаратов часто могут развиваться геморрагические осложнения или снижение чувствительности тканей к действию препарата (МНО не достигает терапевтического окна). Но, несмотря на это, основными причинами, по которым не назначают или отменяют антикоагулянты, по-прежнему остаются невозможность мониторинга пациентами МНО (при назначении АВК) и высокая стоимость НОАК.

В связи с этим требуется оптимизация работы для более широкого внедрения антикоагулянтной терапии у данной категории пациентов, в том числе необходимо сделать более доступным определение МНО для предупреждения как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений.

Поступила/Received: 18.03.2020
 Поступила после рецензирования/Revised: 20.04.2020
 Принята в печать/Accepted: 24.04.2020

Список литературы

- Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. National implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370–2375. doi: 10.1001/jama.285.18.2370.
- Комарова А.Л. «Старые» и «новые» возможности профилактики инсульта у больных с фибрилляцией предсердий. *Атеротромбоз*. 2013;(1):44–52. doi: 10.21518/2307-1109-2013-1-44-52.
- Сторожаков Г.И., Алексеева Е.М., Мелехов А.В., Гендлин Г.Е. Обзор и сравнительный анализ современных обновленных рекомендаций по тактике лечения пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *РМЖ*. 2014;20(6):32–42. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/obzor-i-sravnitelnyy-analiz-sovremennykh-obnovlennykh-rekomendatsiy-po-taktike-lecheniya-patsientov-s-neklapannoy-fibrillyatsiy/viewer>.
- Краюшкин С.И., Сушук Е.А., Иващенко И.В., Колесникова И.Ю. Оценка распространенности фибрилляции предсердий при популяционной оценке электрокардиограмм. В: Петров В.И., Стаценко М.Е., Снигур Г.Л., Пароваева В.Н. (ред.) *Сборник трудов научно-практической конференции профессорско-преподавательского коллектива, посвященной 80-летию Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, 10–14 сентября 2015 г.* Волгоград: ВГМУ; 2015, с. 278–281.
- Филатов А.Г., Тарашвили В.Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2012;(2):5–13. Режим доступа: http://arrhythmology.pro/files/pdf/aa_02_2012_005-013_0.pdf.
- Ревивили А.Ш., Рзев Ф.Г., Горев М.В., Нардая Ш.Г. *Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК и ВНОА*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. Режим доступа: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/af.pdf>.
- Бокерия Л.А., Ревивили А.Ш., Оганов Р.Г., Шубик Ю.В., Сулимов В.А., Медведев М.М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии*. 2010;(59):53–77. Режим доступа: <http://www.vestiar.ru/atts/10777/59p53.pdf>.
- Сулимов В.А., Напалков Д.А., Соколова А.А., Жиленко А.В., Аникина О.С. Антикоагулянтная терапия в реальной клинической практике: данные ретроспективного одномоментного исследования. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(2):116–123. doi: 10.20996/1819-6446-2015-11-2-116-123.
- Paikin J.S., Manolagos J.J., Eikelboom J.W. Rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation: a critical review of the ROCKET AF trial. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012;10(8):965–972. doi: 10.1586/erc.12.91.
- Глезер М.Г. *Тактика ведения пациентов с фибрилляцией предсердий. Методические рекомендации для врачей амбулаторного и стационарного звена*. М.: Медком; 2015. 28 с. Режим доступа: https://www.monikiweb.ru/sites/default/files/page_content_files/Taktika_vedeniya_patsientov_s_fibrillyatsiy_predserdiy.pdf.
- Le Heuzey J.Y., Paziad O., Piot O., Said M.A., Copie X., Levergne T., Guize L. et al. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: The COCAF study. *Am Heart J*. 2004;147(1):121–126. doi: 10.1016/s0002-8703(03)00524-6.

12. Вёрткин А.Л., Скотников А.С., Носова А.В., Ховасова Н.О., Алгиян Е.А. Вся правда о фибрилляции предсердий. *Архив внутренней медицины*. 2013;(4):30–40. doi: 10.20514/2226-6704-2013-0-4-30-40.
13. Степина Е.В., Лукьянов М.М., Бичурин М.А., Белова Е.Н., Кудряшов Е.В., Юзков Ю.В., Бойцов С.А. Терапия оральными антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью на госпитальном и амбулаторном этапах лечения по данным регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(2):146–154. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-146-154.
14. Жиленко А.В., Соколова А.А., Царев И.Л., Напалков Д.А. Безопасность прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий: двухлетнее когортное исследование. *Медицинский совет*. 2017;(11):8–11. doi: 10.21518/2079-701X-2017-11-8-11.
15. Сычев О.С. Фибрилляция предсердий. Современные подходы к лечению и профилактике осложнений у пациентов с сопутствующей патологией сердца. *Український медичний часопис*. 2011;(6):64–68. Режим доступа: <https://www.umj.com.ua/article/23225/fibrillyaciya-predserdij-sovremennyye-podxody-k-lecheniyu-i-profilaktike-oslozhnenij-u-pacientov-s-soputstvuyushhej-patologii-serdca>.
16. Blommel M.L., Blommel A.L. Dabigatran etexilate: a novel oral direct thrombin inhibitor. *Am J Health Syst Pharm*. 2011;68(16):1506–1519. doi: 10.2146/ajhp100348.
17. Nutescu E. Apixaban: a novel oral inhibitor of factor Xa. *Am J Health Syst Pharm*. 2012;69(13):1113–1126. doi: 10.2146/ajhp110418.
18. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R., Saveliera I., Atar D., Hohnloser S.H. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719–2747. doi: 10.1093/eurheartj/ehs253.
19. Грайфер И.В., Кувшинова Л.Е., Долотовская П.В., Решетко О.В., Фурман Н.В. Риск тромбоземболических осложнений и антитромботическая терапия у госпитализированных больных постоянной и рецидивирующей фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012;8(5):675–680. doi: 10.20996/1819-6446-2012-8-5-675-680.
20. Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Лукьянов М.М., Загребельный А.В., Гинзбург М.Л. Регистры в кардиологии: основные правила проведения и реальные возможности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013;12(1):4–9. doi: 10.15829/1728-8800-2013-1-4-9.
21. Зотова И.В., Исаева М.Ю., Алехин М.Н., Сидоренко Б.А., Затеишчиков Д.А. Оценка риска тромбоземболий при мерцательной аритмии: современное состояние проблемы. *Атеротромбоз*. 2013;(1):21–31. doi: 10.21518/2307-1109-2013-1-21-32.

References

1. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. National implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370–2375. doi: 10.1001/jama.285.18.2370.
2. Komarova A.L. "Old" and "new" options for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Atherotromboz = Atherothrombosis*. 2013;(1):44–52. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2013-1-44-52.
3. Storozhakov G.I., Alekseeva E.M., Melekhov A.V., Gendlin G.E. The review and comparative analysis of modern updated recommendations on tactics of treatment of patients with non-valve fibrillation of atrium. *RMZH = RMJ*. 2014;20(6):32–42. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/obzor-i-sravnitelnyy-analiz-sovremennyh-obnovlennyyh-rekomendatsiy-po-taktike-lecheniya-patsientov-s-neklapannoy-fibrillyatsiy/viewer>.
4. Krayushkin S.I., Sushchuk E.A., Ivakhnenko I.V., Kolesnikova I.Yu. Evaluation of the prevalence of atrial fibrillation in population analysis of electrocardiograms. In: Petrov V.I., Statsenko M.E., Snigur G.L., Parovaeva V.N. (eds.) *Proceedings of the scientific-practical conference of the faculty dedicated to the 80th anniversary of Volgograd State Medical University*, Volgograd, 10–14 september 2015. Volgograd: Volgograd State Medical University; 2015, pp. 278–281. (In Russ.)
5. Filatov A.G., Tarashvili E.G. Epidemiology and social significance of atrial fibrillation. *Annaly aritmologii = Annals of arrhythmology*. 2012;(2):5–13. (In Russ.) Available at: http://arrhythmology.pro/files/pdf/aa_02_2012_005-013_0.pdf.
6. Revishvili A.Sh., Rzev F.G., Gorev M.V., Nardaya Sh.G. *Diagnostics and treatment of atrial fibrillation. Recommendations of RSOC and RSOA*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ.) Available at: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/af.pdf>.
7. Bokeriya L.A., Revishvili A.Sh., Oganov R.G., Shubik Yu.V., Sulimov V.A., Medvedev M.M. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with atrial fibrillation. *Vestnik aritmologii = Journal of arrhythmology*. 2010;(59):53–77. (In Russ.) Available at: <http://www.vestiar.ru/atts/10777/59p53.pdf>.
8. Sulimov V.A., Napalkov D.A., Sokolova A.A., Jilenko A.V., Anikina O.S. Anticoagulant therapy in everyday clinical practice: data of the retrospective cross-sectional study. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(2):116–123. doi: 10.20996/1819-6446-2015-11-2-116-123.
9. Paikin J.S., Manolakis J.J., Eikelboom J.W. Rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation: a critical review of the ROCKET AF trial. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012;10(8):965–972. doi: 10.1586/erc.12.91.
10. Glezer M.G. *Guidelines for outpatient and inpatient doctors. Management tactics for patients with atrial fibrillation*. Moscow: Medicom; 2015. 28 p. (In Russ.) Available at: https://www.monikiweb.ru/sites/default/files/page_content_files/Taktika_vedeniya_patsientov_s_fibrillyatsiy_predserdiy.pdf.
11. Le Heuzey J.Y., Paziard O., Piot O., Said M.A., Copie X., Levergne T., Guize L. et al. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: The COCAF study. *Am Heart J*. 2004;147(1):121–126. doi: 10.1016/s0002-8703(03)00524-6.
12. Vertkin A.L., Skotnikov A.S., Nosova A.V., Khovasova N.O., Algiyan E.A. The whole truth about atrial fibrillation. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine*. 2013;(4):30–40. (In Russ.) doi: 10.20514/2226-6704-2013-0-4-30-40.
13. Stepina E.V., Loukianov M.M., Bichurina M.A., Belova E.N., Kudryashov E.V., Uzkov J.V., Boytsov S.A. Oral Anticoagulants in Ambulatory and In-Hospital Treatment of Patients with Atrial Fibrillation Associated with Hypertension, Ischemic Heart Disease and Chronic Heart Failure: Data from Hospital Registry RECVASA-CLINIC. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2):146–154. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-146-154.
14. Zhilenko A.V., Sokolova A.A., Tsarev I.L., Napalkov D.A. Safety of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a two-year cohort study. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(11):8–11. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-11-8-11.
15. Sychev O.S. Atrial fibrillation. Modern approaches to treatment and prevention of complications in patients with concomitant heart pathology. *Ukrains'kiy medichnyi chasopis = Ukrainian Medical Journal*. 2011;(6):64–68. (In Russ.) Режим доступа: <https://www.umj.com.ua/article/23225/fibrillyaciya-predserdij-sovremennyye-podxody-k-lecheniyu-i-profilaktike-oslozhnenij-u-pacientov-s-soputstvuyushhej-patologii-serdca>.
16. Blommel M.L., Blommel A.L. Dabigatran etexilate: a novel oral direct thrombin inhibitor. *Am J Health Syst Pharm*. 2011;68(16):1506–1519. doi: 10.2146/ajhp100348.
17. Nutescu E. Apixaban: a novel oral inhibitor of factor Xa. *Am J Health Syst Pharm*. 2012;69(13):1113–1126. doi: 10.2146/ajhp110418.
18. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R., Saveliera I., Atar D., Hohnloser S.H. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719–2747. doi: 10.1093/eurheartj/ehs253.
19. Grajfer I.V., Kuvshinova L.E., Dolotovskaya P.V., Reshetko O.V., Furman N.V. Risk of thromboembolic complications and antithrombotic therapy in in-patients with permanent and recurrent atrial fibrillation in real clinical practice. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(5):675–680. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2012-8-5-675-680.
20. Boytsov S.A., Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Drozdova L.Yu., Lukyanov M.M., Zagrebelskiy A.V., Ginzburg M.L. Registers in cardiology: their principles, rules, and real-word potential. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(1):4–9. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2013-1-4-9.
21. Zotova I.V., Isaeva M.Yu., Alekhin M.N., Sidorenko B.A., Zateyshchikov D.A. Risk assessment of thromboembolism in atrial fibrillation: current status of the problem. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2013;(1):21–32. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2013-1-21-32.

Информация об авторах:

Назаркина Мария Геннадьевна, к.м.н., старший преподаватель кафедры госпитальной терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»; 430005, Россия, Саранск, ул. Большевистская, д. 68; e-mail: mn1803@rambler.ru

Столярова Вера Владимировна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»; 430005, Россия, Саранск, ул. Большевистская, д. 68; e-mail: vera_s00@mail.ru

Карпова Дарья Андреевна, студентка 6-го курса медицинского института, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»; 430005, Россия, Саранск, ул. Большевистская, д. 68; e-mail: karpova-dasha1996@mail.ru

Information about the authors:

Maria G. Nazarkina, Cand. of Sci. (Med.), senior lecturer of the Department of Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "National Research Ogarev Mordovia State University"; 68, Bolshevistskaya St., Saransk, 430005, Russia; e-mail: mn1803@rambler.ru

Vera V. Stolyarova, Dr. of Sci. (Med.), professor of the Department of Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "National Research Ogarev Mordovia State University"; 68, Bolshevistskaya St., Saransk, 430005, Russia; e-mail: vera_s00@mail.ru

Darya A. Karpova, sixth year medical student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "National Research Ogarev Mordovia State University"; 68, Bolshevistskaya St., Saransk, 430005, Russia; e-mail: karpova-dasha1996@mail.ru

Структура факторов риска, коморбидных состояний и эмоциональных расстройств у больных инфарктом миокарда с фибрилляцией предсердий

Н.Н. Необутов^{1✉}, ORCID: 0000-0002-4486-3444, e-mail: gitarast16@mail.ru

С.В. Колбасников², e-mail: s.kolbasnikov@mail.ru

¹ Городская клиническая больница №7; 170036, Россия, Тверь, Петербургское шоссе, д. 76/1

² Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4

Резюме

Введение. Большинство пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в реальной медицинской практике характеризуются сочетанием двух и более заболеваний и состояний, т. е. коморбидностью. Это предъявляет дополнительные требования к наблюдению и лечению данной категории больных.

Цель. Оценить факторы риска, структуру коморбидных состояний и выраженность психоэмоциональных расстройств у больных с инфарктом миокарда при различных формах фибрилляции предсердий.

Материалы и методы. Обследовано 138 больных (63 мужчины, 75 женщин), находившихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении ГБУЗ «Городская клиническая больница №7» с диагнозом «инфаркт миокарда с фибрилляцией предсердий». В зависимости от формы фибрилляции предсердий больные были распределены на две группы: 1-ю составили 83 (60,1%) больных с пароксизмальной формой, 2-ю группу – 55 (39,9%) с постоянной формой. Обследование проводилось в первые трое суток нахождения больных в стационаре.

Результаты. У больных инфарктом миокарда с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в структуре факторов риска преобладает средняя степень никотиновой зависимости, опасное употребление алкоголя, высокое потребление поваренной соли и избыточная масса тела, а при постоянной форме фибрилляции предсердий регистрируется преимущественно слабая и высокая степень никотиновой зависимости, вредное употребление алкоголя и ожирение.

Вывод. У больных инфарктом миокарда с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий преобладающими факторами риска являются: опасное употребление алкоголя, высокое потребление поваренной соли и избыточная масса тела в сочетании с депрессивными расстройствами в виде субклинической и клинической депрессии, а при постоянной форме фибрилляции предсердий – высокая степень никотиновой зависимости и умеренно выраженные тревожные расстройства (субклинически и клинически выраженная тревога), что необходимо учитывать при проведении лечебно-профилактических, реабилитационных мероприятий и решении экспертных вопросов.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, коморбидные состояния, эмоциональные расстройства, факторы риска, тревога, депрессия, сердечно-сосудистая коморбидность

Для цитирования: Необутов Н.Н., Колбасников С.В. Структура факторов риска, коморбидных состояний и эмоциональных расстройств у больных инфарктом миокарда с фибрилляцией предсердий. *Медицинский совет.* 2020;(11):26–31. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-26-31.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Structure of risk factors, comorbid conditions and emotional disorders in patients with myocardial infarction with atrial fibrillation

Nikolay N. Neobutov^{1✉}, ORCID: 0000-0002-4486-3444, e-mail: gitarast16@mail.ru

Sergey V. Kolbasnikov², e-mail: s.kolbasnikov@mail.ru

¹ City Clinical Hospital No 7; 76/1, Peterburgskoe Shosse, Tver, 170036, Russia

² Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

Abstract

Introduction: the majority of patients with cardiovascular diseases in real medical practice are characterized by a combination of two or more diseases and conditions, that is, comorbidity. This places additional demands on the observation and treatment of this category of patients.

Objective: to assess risk factors, the structure of comorbid conditions and the severity of psychoemotional disorders in patients with myocardial infarction with various forms of atrial fibrillation.

Materials and methods: 138 patients (63 men, 75 women) who were hospitalized in the cardiology department of the City Clinical Hospital No. 7 GBUZ with a diagnosis of myocardial infarction with atrial fibrillation were examined. Depending on the form of atrial fibrillation, the patients were divided into 2 groups: the 1st consisted of 83 (60,1%) patients with a paroxysmal form, the 2nd group – 55 (39,9%) with a constant form. The examination was carried out in the first three days of hospitalization of patients.

Results: in patients with myocardial infarction with a paroxysmal form of atrial fibrillation, the structure of risk factors is dominated by an average degree of nicotine addiction, dangerous alcohol consumption, high salt intake and excess body weight, and with a constant form of atrial fibrillation, a mostly weak and high degree of nicotine addiction, harmful alcohol consumption and obesity.

Conclusion: in patients with myocardial infarction with a paroxysmal form of atrial fibrillation, the predominant risk factors are: dangerous alcohol consumption, high salt intake and overweight combined with depressive disorders in the form of subclinical and clinical depression, and with a constant form of atrial fibrillation, a high degree of nicotinic dependence and mild anxiety disorders: subclinically and clinically severe anxiety, which must be taken into account when carrying out preventive, rehabilitation measures and the solution of expert issues.

Keywords: myocardial infarction, atrial fibrillation, comorbid conditions, emotional disorders, risk factors, anxiety, depression, cardiovascular comorbidity

For citation: Neobutov N.N., Kolbasnikov S.V. Structure of risk factors, comorbid conditions and emotional disorders in patients with myocardial infarction with atrial fibrillation. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(11):26–31. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-26-31.

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

ВВЕДЕНИЕ

Диагностика и ведение пациентов с коморбидной патологией остаются одной из наиболее сложных задач в клинической практике. Большинство пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в реальной медицинской практике характеризуются сочетанием двух и более заболеваний и состояний, т. е. коморбидностью¹ [1–6]. Для правильного планирования лечебно-профилактических мероприятий необходимо пристальное изучение не только структуры факторов риска и частоты синхронно протекающих заболеваний у больных инфарктом миокарда, но и выраженности эмоциональных расстройств при различных формах фибрилляций предсердий [2, 7–14].

Цель: оценить факторы риска, структуру коморбидных состояний и выраженность психоземональных расстройств у больных с инфарктом миокарда при различных формах фибрилляции предсердий.

Материалы и методы: обследовано 138 больных (63 мужчины, 75 женщин), находившихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении ГБУЗ «Городская клиническая больница №7» с диагнозом «инфаркт миокарда с фибрилляцией предсердий». В зависимости от формы фибрилляции предсердий больные были распределены на 2 группы: 1-ю составили 83 (60,1%) больных с пароксизмальной формой, 2-ю группу – 55 (39,9%) с постоянной формой. Обследование проводилось в первые трое суток нахождения больных в стационаре.

Проведены: общеклиническое обследование, определялся липидный спектр плазмы крови (общий холестерин, липопротеиды низкой, высокой плотности, триглицериды; ммоль/л) на фоне приема гиполипидемических препаратов (аторвастатин в дозе 40–80 мг/сут).

Для оценки эмоционального состояния использовался опросник тревоги и депрессии HADS [15], включающий 14 утверждений в двух подшкалах: «тревога» (нечетные пункты), «депрессия» (четные пункты). Интерпретация результатов проводилась по оценке суммарных показателей каждой подшкалы: 0–7 баллов – отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги/депрессии; 8–10 баллов – субклинически выраженная

тревога/депрессия; 11 и более баллов – клинически выраженная тревога и депрессия.

Для раннего выявления лиц группы риска и злоупотребляющих алкоголем использовался тест AUDIT [16], разработанный в 1989 г. рабочей группой ВОЗ. Тест содержит серию из 10 вопросов: три вопроса по потреблению, четыре вопроса по зависимости и 3 вопроса по проблемам, связанным с употреблением алкоголя. Для оценки степени никотиновой зависимости использовался тест Фагерстрема [17, 18], который определяет связь между индивидуальным баллом и тяжестью проявления никотиновой зависимости. Интерпретация результатов теста: от 0 до 3 баллов – низкий уровень зависимости, 4–5 баллов – средний уровень зависимости, 6–10 баллов – высокий уровень зависимости.

При изучении потребления поваренной соли с пищей использовалась методика, рекомендуемая для эпидемиологических исследований, в основе которой лежит оценка употребления хлорида натрия с пищей в общественных столовых [19, 20]. Так, если лица, судя по опросу, никогда не досаливают пищу, то это соответствует употреблению небольшого количества поваренной соли в сутки. В тех случаях, когда пища досаливается после пробы, это соответствует умеренному приему поваренной соли, а если пища досаливается не пробуя, то делался вывод о повышенном употреблении хлорида натрия.

Индекс массы тела (ИМТ) – величина, позволяющая выявить степень соответствия массы человека к его росту и тем самым косвенно оценить, является ли масса недостаточной, нормальной или избыточной (ожирение) по отношению к установленным нормам. Индекс массы тела рассчитывается по формуле: $ИМТ = M/P^2$, где M – масса тела, кг, P – рост, м. Значения и интерпретация ИМТ: 16 и менее – выраженный дефицит массы; 16–18 – недостаточная (дефицит) масса тела; 18–25 – норма; 25–30 – избыточная масса тела (предожирение); 30–35 – ожирение первой степени; 35–40 – ожирение второй степени; 40 и более – ожирение третьей степени (морбидное) [21–24].

Для анализа и оценки полученных данных применялись стандартные методы описательной статистики: вычисление средних значений и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$) для нормального распределения. Для сравнения групп использовался t-критерий Стьюдента (для количественных переменных). За уровень статистической

¹ Centers for Medicare & Medicaid Services. Chronic conditions overview. 2014. Available at: <http://www.cms.gov/Research-Statistics-Data-and-Systems/StatisticsTrends-and-Reports/Chronic-Conditions/index.html>

значимости принималось значение $p < 0,05$. Для статистической обработки полученных результатов использовались программы Statistica, версия 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как видно из данных, приведенных в *табл. 1*, у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий преобладает средняя степень никотиновой зависимости, затем слабая и высокая, а очень высокая не регистрировалась. Однако у пациентов с постоянной формой чаще регистрировалась слабая, высокая и реже очень высокая степени при отсутствии средней степени никотиновой зависимости.

- **Таблица 1.** Частота никотиновой зависимости у больных инфарктом миокарда в зависимости от формы фибрилляции предсердий
- **Table 1.** Frequency of nicotine dependence in myocardial infarction patients depending on the form of atrial fibrillation

Никотиновая зависимость	Фибрилляция предсердий						p <
	Пароксизмальная (n = 19)			Постоянная (n = 12)			
	n	%	Количество баллов	n	%	Количество баллов	
Слабая степень	7	36,8%	2,1 ± 0,7	5	41,6%	3,6 ± 0,4	-
Средняя степень	9	47,3%	4,9 ± 0,2	-	-	-	-
Высокая степень	3	15,7%	6,95 ± 0,7	5	41,6%	6,3 ± 0,4	-
Очень высокая	-	-	-	2	16,7%	9,0 ± 0,8	-

При анализе приверженности к алкоголю (*табл. 2*) установлено, что у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий чаще встречалось безопасное

- **Таблица 2.** Частота употребления алкоголя у больных инфарктом миокарда в зависимости от формы фибрилляции предсердий
- **Table 2.** Frequency of alcohol consumption in myocardial infarction patients depending on the form of atrial fibrillation

Употребление алкоголя	Фибрилляция предсердий			
	Пароксизмальная (n = 30)		Постоянная (n = 23)	
	n	%	n	%
Безопасное употребление	22	73,3%	16	69,5%
Опасное употребление	8	26,6%	5	21,7%
Вредное употребление	-	-	2	8,6%
Алкогольная зависимость	-	-	-	-

и опасное употребление. У пациентов с постоянной формой в большинстве случаев регистрировалось безопасное, затем опасное и реже вредное употребление алкоголя. Алкогольная зависимость не регистрировалась ни в одной группе. Количество баллов составило: $3,0 \pm 1,4$ и $11,5 \pm 3,5$ ($p < 0,001$) у больных с пароксизмальной формой и $5,5 \pm 1,5$, $12,5 \pm 1,5$ и $17,4 \pm 1,3$ ($p < 0,001$) с постоянной формой фибрилляции предсердий соответственно.

Изучение потребления поваренной соли с пищей среди обследованных с ИМ (*табл. 3*) показало, что среди лиц как с пароксизмальной, так и с постоянной формой фибрилляции предсердий чаще регистрируется умеренное и высокое потребление, реже – низкое.

- **Таблица 3.** Частота потребления соли у больных инфарктом миокарда в зависимости от формы фибрилляции предсердий
- **Table 3.** Frequency of salt intake in myocardial infarction patients, depending on the form of atrial fibrillation

Потребление соли	Фибрилляция предсердий				p <
	Пароксизмальная (n = 83)		Постоянная (n = 55)		
	n	%	n	%	
Низкое	9	10,8%	5	9,0%	-
Умеренное	57	68,6%	38	69,0%	-
Высокое	17	20,4%	12	21,8%	-

Как видно из данных, приведенных в *табл. 4*, у больных инфарктом миокарда с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий по сравнению с постоянной формой преобладает избыточная масса тела, тогда как у пациентов с постоянной формой – ожирение ($p = 0,006$; тест χ^2).

- **Таблица 4.** Распределение больных по массе тела в зависимости от формы фибрилляции предсердий
- **Table 4.** Distribution of patients by body weight as a function of atrial fibrillation form

ИМТ	Фибрилляция предсердий			
	Пароксизмальная (n = 83)		Постоянная (n = 55)	
	n	%	n	%
Нормальная	23	27,7%	14	25,4%
Избыточная	44	53,0%	17	30,9%
Ожирение	16	19,2%	24	43,6%

Таким образом, у больных инфарктом миокарда с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в структуре факторов риска преобладает средняя степень никотиновой зависимости, опасное употребление алкоголя, высокое потребление поваренной соли и избыточная масса тела, а при постоянной форме фибрилляции предсердий регистрируется преимущественно слабая и

высокая степень никотиновой зависимости, вредное употребление алкоголя и ожирение.

Из представленных в табл. 5 данных видно, что из сопутствующих патологий у пациентов с пароксизмальной формой преобладают сосудистые заболевания головного мозга, эндокринной системы и желудочно-кишечного тракта ($p = 0,013$; тест χ^2), тогда как у пациентов с постоянной формой доминируют сосудистые заболевания головного мозга, затем почек и эндокринной системы.

● **Таблица 5.** Частота распределения сопутствующих заболеваний у больных инфарктом миокарда в зависимости от формы фибрилляции предсердий

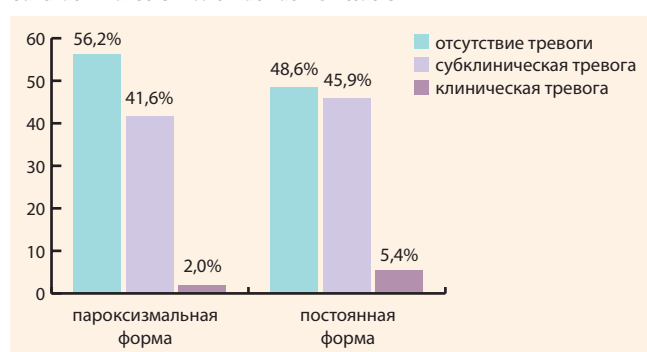
● **Table 5.** Frequency of distribution of concomitant diseases in myocardial infarction patients depending on the form of atrial fibrillation

Сопутствующие заболевания	Фибрилляция предсердий			
	Пароксизмальная (n = 83)		Постоянная (n = 55)	
	n	%	n	%
Заболевания органов дыхания (ХОБЛ, бронхиальная астма, пневмония)	10	12,0%	6	10,9%
Эндокринные заболевания (сахарный диабет)	22	26,5%	18	32,7%
Заболевания ЖКТ (язвенная болезнь, хронический гастрит)	18	21,6%	4	7,27%
Железодефицитная анемия	8	9,6%	3	5,45%
Сосудистые заболевания ГМ (перенесенные ОНМК, ХИГМ)	25	30,1%	31	56,3%
Заболевания почек (хронический пиелонефрит)	7	8,4%	8	14,5%

При изучении липидного обмена у всех пациентов как с постоянной, так и с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне приема статинов целевые значения показателей ОХС, ЛПНП, ТГ не были достигнуты.

● **Рисунок 1.** Структура тревожных расстройств у больных инфарктом миокарда с фибрилляцией предсердий

● **Figure 1.** Structure of anxiety disorders in patients with myocardial infarction with atrial fibrillation



Так, у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий уровень ОХС составил $3,8 \pm 1,03$ ммоль/л; ЛПНП – $2,2 \pm 0,7$ ммоль/л; ТГ – $1,2 \pm 0,5$ ммоль/л; у пациентов с постоянной формой, соответственно, $4,09 \pm 1,03$; $2,4 \pm 0,9$; $1,2 \pm 0,6$ ммоль/л, что отражает вероятность прогрессирования атеросклероза и требует усиления гиполипидемической терапии.

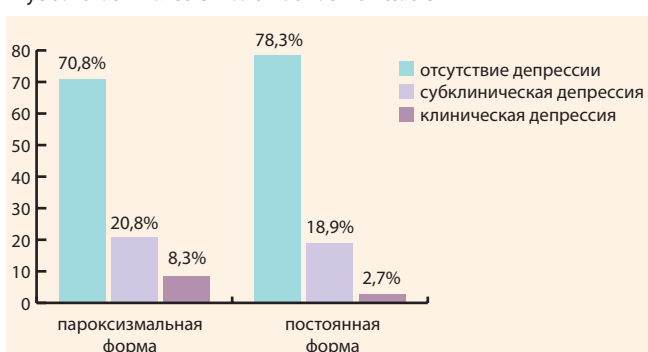
При изучении тревожных расстройств у больных инфарктом миокарда с фибрилляцией предсердий обнаружено, что у лиц с пароксизмальной и постоянной формой фибрилляции предсердий не выявлено статистически значимых изменений. Как видно из рис. 1, у больных инфарктом миокарда с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий преобладают лица с отсутствием тревоги и реже с субклинической и клинически выраженной тревогой. У пациентов с инфарктом миокарда с постоянной формой фибрилляции предсердий, в отличие от лиц с пароксизмальной формой, увеличилась частота субклинически и клинически выраженной тревоги. В 1-й группе среди лиц с отсутствием тревоги уровень по шкале HADS составил $3,59 \pm 2,0$ балла, с субклинически выраженной тревогой – $8,9 \pm 0,8$ балла, с клинически выраженной тревогой – $12,0 \pm 0,1$ балла. Во 2-й – $3,6 \pm 1,8$; $8,8 \pm 0,7$; $12,0 \pm 0,9$ балла соответственно.

При изучении депрессивных расстройств (рис. 2) среди пациентов 1-й группы частота субклинически и клинически выраженной депрессии была выше, чем у пациентов 2-й группы. В 1-й группе среди лиц с отсутствием депрессии по шкале HADS ее уровень составил $4,2 \pm 1,8$ балла, с субклинически выраженной депрессией – $8,8 \pm 0,7$ балла, с клинически выраженной депрессией – $12,5 \pm 0,5$ балла; у 2-й группы, соответственно, $3,7 \pm 2,0$; $8,5 \pm 0,7$; $13,0 \pm 0,1$ балла.

Таким образом, у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий эмоциональная нагрузка характеризуется преобладанием депрессивных расстройств, а при постоянной форме – тревожных, что необходимо учитывать при построении дальнейших реабилитационных программ.

● **Рисунок 2.** Структура депрессивных расстройств у больных инфарктом миокарда с фибрилляцией предсердий

● **Figure 2.** Structure of depressive disorders in patients with myocardial infarction with atrial fibrillation



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных инфарктом миокарда с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий преобладающими факторами риска являются: опасное употребление алкоголя, высокое потребление поваренной соли и избыточная масса тела в сочетании с депрессивными расстройствами в виде субклинической и клинической депрессии. При постоянной форме фибрилляции предсердий отме-

чается высокая степень никотиновой зависимости и умеренно выраженные тревожные расстройства – субклинически и клинически выраженная тревога, что необходимо учитывать при проведении лечебно-профилактических, реабилитационных мероприятий и решении экспертных вопросов.



Поступила / Received: 02.03.2020
Поступила после рецензирования / Revised: 18.03.2020
Принята в печать / Accepted: 14.04.2020

Список литературы

1. Шальнова С.А., Концевая А.М. *Мониторинг факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в практическом здравоохранении*. М.: 2012. 27 с.
2. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315–2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
3. DuGoff E.H., Canudas-Romo V., Buttorff C., Leff B., Anderson G.F. Multiple chronic conditions and life expectancy: a life table analysis. *Med Care*. 2014;52(8):688–694. doi: 10.1097/MLR.0000000000000166.
4. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Болдуева С.А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(6):5–56. doi: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
5. Лазебник Л.Б., Верткин А.Л., Конев Ю.В., Ли Е.Д., Скотников А.С. *Старение: профессиональный врачебный подход. Национальное руководство*. М.: Эксмо; 2014. 320 с.
6. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Исторические особенности и семантические трудности использования терминов, обозначающих множественность заболеваний у одного больного. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;(6):4–9. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/629#>.
7. Tilling L., Clapp B. Atrial fibrillation in myocardial infarction: predictors and prognosis. *Int J Clin Pract*. 2009;63(5):712–721. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02061.x.
8. Neobutov N.N., Kolbasnikov S.V. The state of the myocardium, the vascular wall and the severity of anxiety-depressive disorders in patients with myocardial infarction and atrial fibrillation. *Archiv Euromedica*. 2019;9(1):109–112. doi: 10.35630/2199-885X/2019/9/1/109.
9. Schotten U., Verheule S., Kirchhof P., Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev*. 2011;91(1):265–325. doi: 10.1152/physrev.00031.2009.
10. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
11. Pogossova N., Saner H., Pedersen S.S., Cupples M.E., McGee H., Höfer S. et al. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: from theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(10):1290–1306. doi: 10.1177/2047487314543075.
12. Lichtman J.H., Froelicher E.S., Blumenthal J.A., Carney R.M., Doering L.V., Frasure-Smith N. et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(12):1350–1369. doi: 10.1161/CIR.0000000000000019.
13. Винокур В.А., Гриневич В.Б., Ильяшевич И.Г., Курпатов В.И., Ледова А.В., Оганезова И.А. и др.; Симаненков В.И. (ред.). *Психосоматические расстройства в практике терапевта*. СПб.: СпецЛит; 2008. 335 с.
14. Гарганеева Н.П., Петрова М.М., Евсюков А.А., Штарик С.Ю., Каскаева Д.С. Влияние депрессии на особенности течения ишемической болезни сердца и качество жизни пациентов. *Клиническая медицина*. 2014;92(12):30–37. Режим доступа: <http://www.medlit.ru/journalsview/clinicalmedicine/view/journal/2014/issue-12/743-vliyanie-depressii-na-techenie-ishemicheskoy-bolezni-serdca-i-kachestvo-zhizni-pacientov>.
15. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361–370. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
16. Saunders J.B., Aasland O.G., Babor T.F., de la Fuente J.R., Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption II. *Addiction*. 1993;88(6):791–804. doi: 10.1111/j.1360-0443.1993.tb02093.x.
17. Надеждин А.В., Тетенова Е.Ю., Шарова Е.В. Зависимость от никотина: диагностика и лечение. *Медицина*. 2016;(3):164–189. Режим доступа: <https://stom.tilimen.org/jurnal-medicina-3-2016-164-164-zavisimoste-ot-nikotina-diagnos.html>.
18. Heatherton T.F., Kozlowski L.T., Frecker R.C., Fagerström K.O. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*. 1991;86(9):1119–1127. doi: 10.1111/j.1360-0443.1991.tb01879.x.
19. Романова Н.П. Ограничение потребления поваренной соли с пищей как основной метод профилактики артериальной гипертензии. *Губернские медицинские вестн.* 2000;3(5):6–8.
20. Weinberger M.H. Salt sensitivity as a predictor of hypertension. *Am J Hypertens*. 1999;4(4):615–616.
21. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Целиковская А.Л. Ожирение и сердечно-сосудистые заболевания. *Терапевтический архив*. 2001;8(8):69–72.
22. Недогода С.В., Барыкина И.Н., Брель У.А., Бутрина Л.В., Чаляби Т.А. Ожирение и артериальная гипертензия. Часть I: снижение массы тела и нормализация артериального давления. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008;(5):105–115. Режим доступа: <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/1266>.
23. Панченко Е.П. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и подходы к их коррекции в начале XXI века (по материалам регистра REACH). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006;5(6):91–94. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9956604>.
24. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Корнеева О.Н. *Клинические варианты метаболического синдрома*. М.: МИА; 2011. 208 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19559614>.

References

1. Shalnova S.A., Kontsevaya A.M. *Monitoring of risk factors for chronic non-communicable diseases in health care practice*. Moscow; 2012. 27 p. (In Russ.)
2. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315–2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
3. DuGoff E.H., Canudas-Romo V., Buttorff C., Leff B., Anderson G.F. Multiple chronic conditions and life expectancy: a life table analysis. *Med Care*. 2014;52(8):688–694. doi: 10.1097/MLR.0000000000000166.
4. Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenko V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Boldueva S.A. et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(6):5–56. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.

5. Lazebnik L.B., Vertkin A.L., Konev Yu.V., Li E.D., Skotnikov A.S. *Aging: professional medical approach (National leadership)*. Moscow: Eksmo; 2014. 320 p. (In Russ.)
6. Lazebnik L.B., Konev Yu.V. Historical features and semantic difficulties of using the terms denoting multiplicity of diseases in one patient. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental & Clinical Gastroenterology*. 2018;(6):4–9. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/629#>.
7. Tilling L., Clapp B. Atrial fibrillation in myocardial infarction: predictors and prognosis. *Int J Clin Pract*. 2009;63(5):712–721. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02061.x.
8. Neobutov N.N., Kolbasnikov S.V. The state of the myocardium, the vascular wall and the severity of anxiety-depressive disorders in patients with myocardial infarction and atrial fibrillation. *Archiv Euromedica*. 2019;9(1):109–112. doi: 10.35630/2199-885X/2019/9/1/109.
9. Schotten U., Verheule S., Kirchhof P., Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev*. 2011;91(1):265–325. doi: 10.1152/physrev.00031.2009.
10. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
11. Pogossova N., Saner H., Pedersen S.S., Cupples M.E., McGee H., Höfer S. et al. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: from theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(10):1290–1306. doi: 10.1177/2047487314543075.
12. Lichtman J.H., Froelicher E.S., Blumenthal J.A., Carney R.M., Doering L.V., Frasure-Smith N. et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(12):1350–1369. doi: 10.1161/CIR.0000000000000019.
13. Vinokur V.A., Grinevich V.B., Ilyashevich I.G., Kurpatov V.I., Ledovaya A.V., Oganezova I.A. et al.; Simanenko V.I. (ed.). *Psychosomatic disorders in the practice of the therapist*. St Petersburg: SpecLit; 2008. 335 p. (In Russ.)
14. Garganeva N.P., Petrova M.M., Evsyukov A.A., Kaskaeva D.S. The influence of depression on the course of coronary heart disease and quality of life. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*. 2014;92(12):30–37. (In Russ.) Available at: <http://www.medlit.ru/journalsview/clinicalmedicine/view/journal/2014/issue-12/743-vliyanie-depressii-na-technie-ishemicheskoy-bolezni-serdca-i-kachestvo-zhizni-pacientov>.
15. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361–370. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
16. Saunders J.B., Aasland O.G., Babor T.F., de la Fuente J.R., Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption II. *Addiction*. 1993;88(6):791–804. doi: 10.1111/j.1360-0443.1993.tb02093.x.
17. Nadezhdin A.V., Tetenova E. Ju., Sharova E.V. Nicotine Dependence: Diagnosis and Treatment. *Meditsina = Medicine*. 2016;(3):164–189. (In Russ.) Available at: <https://stom.tilimen.org/jurnal-medicina-3-2016-164-164-zavisimoste-ot-nikotina-diagnos.html>.
18. Heatheron T.F., Kozlowski L.T., Frecker R.C., Fagerström K.O. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*. 1991;86(9):1119–1127. doi: 10.1111/j.1360-0443.1991.tb01879.x.
19. Romanova N.P. Restriction of table salt consumption with food as the main method of arterial hypertension prevention. *Gubernskie meditsinskie vesti = Provincial Medical News*. 2000;3(5):6–8. (In Russ.)
20. Weinberger M.H. Salt sensitivity as a predictor of hypertension. *Am J Hypertens*. 1999;4(4):615–616.
21. Ametov A.S., Demidova T.Yu., Tselikovskaya A.L. Obesity and cardiovascular diseases. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2001;(8):69–72.
22. Nedogoda S.V., Barykina I.N., Brel U.A., Butrina L.V., Chalyabi T.A. Obesity and arterial hypertension. Part I: weight reduction and blood pressure normalisation. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008;7(5):105–115. (In Russ.) Available at: <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/1266>.
23. Panchenko E.P. Cardiovascular risk factors and their control in early XXI century (REACH registry data). *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2006;5(6):91–94. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9956604>.
24. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Korneeva O.N. *Clinical options of the metabolic syndrome*. Moscow: MIA; 2011. 208 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19559614>.

Информация об авторах:

Необутов Николай Николаевич, врач-кардиолог, Государственное бюджетное учреждение Тверской области «Городская клиническая больница №7»; 170036, Россия, Тверь, Петербургское шоссе, д. 76/1; e-mail: gitarast16@mail.ru

Колбасников Сергей Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины), Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4; e-mail: s.kolbasnikov@mail.ru

Information about the authors:

Nikolay N. Neobutov, cardiologist, State Budgetary Institution of the Tver region "City Clinical Hospital No 7"; 76/1, Peterburgskoe Shosse, Tver, 170036, Russia; e-mail: gitarast16@mail.ru

Sergey V. Kolbasnikov, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of General Medical Practice (Family Medicine), Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tver State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia; e-mail: s.kolbasnikov@mail.ru

Ревматоидный артрит: влияние воспаления и противовоспалительной терапии на кардиоваскулярные факторы риска

Д.И. Трухан✉, ORCID: 0000-0002-1597-1876, e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Д.С. Иванова, ORCID: 0000-0002-4145-7969, e-mail: darja.ordinator@mail.ru

К.Д. Белус, ORCID: 0000-0003-4466-5947, e-mail: 15krestik1995@gmail.com

Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Резюме

Ревматоидный артрит является частым и одним из наиболее тяжелых иммуновоспалительных заболеваний человека, что определяет большое медицинское и социально-экономическое значение этой патологии. Одной из приоритетных проблем современной кардиоревматологии является повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. У пациентов с ревматоидным артритом выражены традиционные кардиоваскулярные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (метаболический синдром, ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, сахарный диабет, курение и гиподинамия) и генетическая предрасположенность. Определенное влияние оказывают и их специфические особенности: «липидный парадокс» и «парадокс ожирения».

Однако ведущую роль в заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний при ревматоидном артрите занимает хроническое воспаление как ключевой фактор развития прогрессирования атеросклероза и эндотелиальной дисфункции.

В представленном обзоре рассмотрены влияние хронического воспаления и его медиаторов на традиционные кардиоваскулярные факторы риска и его самостоятельное значение в развитии ССЗ.

Определенное влияние на кардиоваскулярные факторы риска у пациентов с РА оказывает и лекарственная терапия (нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды, базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты) основного заболевания. Проведенный обзор исследований по этой проблеме позволяет предполагать позитивное влияние фармакологического вмешательства при ревматоидном артрите на кардиоваскулярные факторы риска, их снижение до уровня, сопоставимого с популяциями пациентов, не страдающих ревматоидным артритом.

Взаимодействие ревматологов, кардиологов и врачей первого контакта (терапевта и врача общей практики) в изучении механизмов развития атеросклероза у больных ревматоидным артритом позволит в реальной клинической практике разработать адекватные методы своевременной диагностики и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов ревматоидным артритом.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, факторы риска, эндотелиальная дисфункция, хроническое воспаление, лекарственная терапия

Для цитирования: Трухан Д.И., Иванова Д.С., Белус К.Д. Ревматоидный артрит: влияние воспаления и противовоспалительной терапии на кардиоваскулярные факторы риска. *Медицинский совет*. 2020;(11):32–44. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-32-44.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Rheumatoid arthritis: influence of inflammation and anti-inflammatory therapy on cardiovascular risk factors

Dmitry I. Trukhan✉, ORCID: 0000-0002-1597-1876, e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Darja S. Ivanova, ORCID: 0000-0002-4145-7969, e-mail: darja.ordinator@mail.ru

Kristina D. Belus, ORCID: 0000-0003-4466-5947, e-mail: 15krestik1995@gmail.com

Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

Abstract

Rheumatoid arthritis is a frequent and one of the most severe immuno-inflammatory diseases in humans, which determines the great medical and socio-economic importance of this pathology. One of the priority problems of modern cardiac rheumatology is an increased risk of cardiovascular complications in rheumatoid arthritis.

In patients with rheumatoid arthritis, traditional cardiovascular risk factors for cardiovascular diseases (metabolic syndrome, obesity, dyslipidemia, arterial hypertension, insulin resistance, diabetes mellitus, smoking and hypodynamia) and a genetic predisposition are expressed. Their specific features also have a certain effect: the "lipid paradox" and the "obesity paradox".

However, chronic inflammation as a key factor in the development of progression of atherosclerosis and endothelial dysfunction plays a leading role in morbidity and mortality from cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis.

This review discusses the effect of chronic inflammation and its mediators on traditional cardiovascular risk factors and its independent significance in the development of CVD. Drug therapy (non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticosteroids, basic anti-inflammatory drugs, genetically engineered biological drugs) of the underlying disease also has a definite effect on cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis.

A review of studies on this problem suggests a positive effect of pharmacological intervention in rheumatoid arthritis on cardiovascular risk factors, their reduction to a level comparable to the populations of patients not suffering from rheumatoid arthritis. The interaction of rheumatologists, cardiologists and first-contact doctors (therapist and general practitioner) in studying the mechanisms of the development of atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis will allow in real clinical practice to develop adequate methods for the timely diagnosis and prevention of cardiovascular diseases in patients with rheumatoid arthritis.

Keywords: rheumatoid arthritis, cardiovascular disease, atherosclerosis, risk factors, endothelial dysfunction, chronic inflammation, drug therapy

For citation: Trukhan D.I., Ivanova D.S., Belus K.D. Rheumatoid arthritis: influence of inflammation and anti-inflammatory therapy on cardiovascular risk factors. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(11):32–44. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-32-44.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) является частым и одним из наиболее тяжелых иммуновоспалительных (аутоиммунных) заболеваний, что определяет большое медицинское и социально-экономическое значение этой патологии [1, 2]. РА вызывает стойкую потерю трудоспособности у половины пациентов в течение первых 3–5 лет от начала болезни и приводит к существенному сокращению продолжительности их жизни за счет высокой частоты развития сердечно-сосудистой патологии, а также онкологических заболеваний и тяжелых инфекций, а также характерных для РА осложнений, связанных с системным иммуновоспалительным процессом: ревматоидного васкулита, АА-амилоидоза, интерстициальной болезни легких и ряда других [2, 3].

У пациентов с РА имеются выраженные традиционные сердечно-сосудистые факторы риска: метаболический синдром (МС), ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), инсулинорезистентность (ИР), сахарный диабет (СД), курение, гиподинамия и генетическая предрасположенность, которые в определенной степени связаны и отягощены системным воспалительным процессом при РА. В нидерландском проспективном когортном исследовании CARRÉ (исследование ССЗ и РА) изучаются ССЗ и факторы его риска у 353 пациентов с длительным РА. Конечные точки ССЗ оценивались в начале исследования и через 3, 10 и 15 лет после начала исследования и сравнивались с контрольной группой ($n = 2\,540$), включая большое количество пациентов с СД 2-го типа. Частота сердечно-сосудистых событий в установленном РА была более чем в два раза выше, чем среди населения в целом. У пациентов с РА риск ССЗ даже выше, чем у пациентов с СД. Этот риск остался после корректировки на традиционные факторы риска ССЗ, что подтверждает, что системное воспаление является независимым и высокозначимым фактором риска ССЗ у пациентов с РА [4].

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ НА КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ РИСК

Наиболее выражена связь хронического системного воспаления при РА с эндотелиальной дисфункцией. Результаты современных исследований позволяют считать, что эндотелиальная дисфункция является одним из

ключевых независимых факторов риска практически всех ССЗ, включая ИБС, атеросклероз, АГ, а также СД, заболевания воспалительного, аутоиммунного и опухолевого характера [5]. Эндотелиальная дисфункция – это прежде всего дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны (NO, простациклин, тканевой активатор плазминогена, С-тип натрийуретического пептида, эндотелиального гиперполяризующего фактора), и вазоконстриктивных, протромботических, пролиферативных факторов (эндотелин, супероксид-анион, тромбоксан А₂, ингибитор тканевого активатора плазминогена) – с другой [6].

В многочисленных исследованиях отмечается, что атеросклероз не является пассивным накоплением липидов в стенках сосудов, а представляет собой активное воспаление сосудов [7]. Дисфункция эндотелия сосудов является отличительной чертой большинства состояний, связанных с атеросклерозом, и, следовательно, ранним признаком атерогенеза [8]. Предполагается, что первостепенно в основе развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) стоит как общее системное воспаление, так и воспаление сосудистой стенки [9]. Высокая воспалительная активность при РА играет важную роль в регуляции липидного обмена, тем самым увеличивая риск атеросклероза и сердечно-сосудистой смертности [9, 10].

Системное воспаление у пациентов с РА способствует развитию большей выраженности процессов эндотелиальной и металлопротеиназной активации с увеличением содержания в крови растворимой межклеточной молекулы адгезии-1 (sICAM-1) и матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9). Наиболее информативными признаками, детерминирующими степень атеросклеротического поражения коронарных и сонных сосудов у пациентов с РА, являются: показатели воспалительной активности (уровни высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ)), значение индекса DAS 28, содержание мозгового натрийуретического пептида (МНУП), возраст и наличие АГ [11].

РОЛЬ МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ

Повышенные уровни цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкин-17 (IL-17), интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин-1 β (IL-1 β), обнаруживаются и при ССЗ, но при РА их уровни существенно

повышены [12–14]. Эти цитокины участвуют в активации эндотелиальных клеток, что является важным шагом для формирования паннуса в синовиальной ткани и в патогенезе атеросклеротического ССЗ [12, 15, 16].

Эндотелиальная активация индуцирует клеточную экспрессию хемокинов и молекул адгезии, которые обеспечивают миграцию лейкоцитов в полость сустава или интиму сосудов, что способствует дальнейшему привлечению нейтрофилов, дальнейшей активации и распространению локального воспалительного процесса [17–20]. IL-17 индуцирует эндотелиальные клетки для экспрессии хемокинов, которые способствуют рекрутированию (привлечению) нейтрофилов [21].

Локальные хелперные клетки Т1 выделяют интерферон-гамма (IFN- γ), который вместе с IL-17 и TNF- α вызывает апоптоз эндотелиальных клеток [22, 23], нивелируя антитромботические свойства эндотелиальных клеток [24, 25]. В условиях активного воспаления при РА атеросклеротические бляшки особенно нестабильны и подвержены разрыву [26, 27].

IL-17 и TNF- α также предотвращают синтез оксида азота и тромбомодулина и в сочетании с IL-1 увеличивают продукцию и активацию тканевого фактора [28–32]. Сходным образом IL-6 повышает уровни сигнальных путей рецептора фибриногена и рецептора IL-6, которые играют причинную роль при ишемической болезни сердца [28, 33]. В совокупности эти действия способствуют формированию гиперкоагулянтной среды в просвете сосудов.

Результаты исследований, направленных на изучение эффектов противовоспалительной терапии, подтверждают эту концепцию *in vivo*, демонстрируя роль цитокинов и системного воспаления в патогенезе РА. Так, блокада TNF- α улучшает эндотелиально-зависимую сосудистую функцию у пациентов с РА [34]. Анти-IL-1 β -терапия у пациентов с ИБС значительно снижает частоту последующих сердечно-сосудистых событий, вне зависимости от снижения уровня липидов [35]. Кроме того, ингибирование рецептора IL-6 уменьшает воспалительный ответ и высвобождение тропонина-Т после острого ИМ [36].

В дополнение к прямым проатерогенным эффектам TNF- α и IL-17 увеличивают резистентность к инсулину, изменяют уровни и функцию липидов и создают окислительный стресс [37]. IL-17 также влияет на кардиомиоциты, вызывая воспаление и апоптоз, которые приводят к ремоделированию миокарда из-за повышенной активности фибробластов сердца и выработки коллагена [38–41], что может способствовать развитию кардиомиопатии и сердечной недостаточности [42].

Отмечена и связь ИР с повышением TNF- α , IL-6, СОЭ и СРБ, показателями активности заболевания РА, а также кальцификацией коронарных артерий [43]. В другом исследовании отмечена связь ИР и СД 2-го типа с интерлейкином-1 β (IL-1 β) и TNF- α [44–46].

Провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухолей альфа (TNF- α), интерлейкин-1 (IL-1) и интерлейкин-6 (IL-6), при активном иммуновоспалительном процессе связаны с высоким артериальным давлением [47].

Наличие сосудистой дисфункции с нарушением вазодилатации коррелирует с повышенными маркерами воспаления, такими как СРБ [48–51]. Кроме того, в популяции РА снижается резерв коронарного кровотока и увеличивается толщина интима-медиа сонной артерии [52]. В британском исследовании процент обнаруженных атеросклеротических бляшек был более распространенным в группе РА (53,1% против 37,0% у лиц без РА) и связан с уровнями IL-6 [53].

Таким образом, провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-6, IL-1, IL-17), ассоциированные с РА, являются значимыми факторами в развитии атеросклероза [54, 55].

МС и измененные паттерны секреции провоспалительных адипокинов могут рассматриваться в качестве связующего звена между ССЗ и РА. Кроме того, активация при РА провоспалительных сигнальных путей приводит к индукции ряда биологических маркеров хронического воспаления, способствующих развитию ССЗ [56, 57]. Кроме этого, в многочисленных исследованиях выявлена прямая связь между концентрацией лептина и активностью РА: уровень сывороточного лептина повышен у пациентов с активным РА [58, 59].

Для прогнозирования у пациентов с РА 10-летнего риска фатального сердечно-сосудистого события EULAR (European League Against Rheumatism) представила модифицированный индекс оценки системного коронарного риска (SCORE) [60]. Помимо курения, АГ и дислипидемии, которые рассматривались для расчета сердечно-сосудистого риска, у пациентов с РА SCORE должен быть адаптирован после умножения на 1,5 у пациентов при наличии трех критериев: длительность РА более 10 лет; серопозитивность по ревматоидному фактору или наличие АЦЦП; внесуставные проявления РА [55, 61].

ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА НА ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Одной из фундаментальных базисных причин коморбидности в настоящее время рассматривается «болезнь как осложнение лекарственной терапии другой болезни» [62]. Соответственно, и лекарственная терапия РА может оказывать влияние на выраженность тех или иных факторов риска ССЗ.

Каждый отдельный класс лекарственных препаратов по-разному влияет на сердечно-сосудистый риск.

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (НПВП)

НПВП относятся к широко применяемым лекарственным препаратам в клинической практике. Кардиотоксичность НПВП относится к класс-специфической патологии, может определяться степенью селективности к действию на фермент циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) и имеет для многих препаратов дозозависимое и курсовое влияние. По результатам ряда метаанализов и крупных клинических и наблюдатель-

ных исследований (регистров) применение НПВП может приводить к повышению уровня АД (более 5 мм рт. ст.) и развитию АГ (от 10 до 29%), а также противодействовать эффекту антигипертензивных препаратов (бета-адрено-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов медленных кальциевых каналов). По данным крупных метаанализов, НПВП повышают риск развития инфаркта миокарда, инсульта, декомпенсации сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, смертности. Эти риски повышены как для селективных ингибиторов ЦОГ-2, так и традиционных неселективных НПВП. Неблагоприятное влияние НПВП на сердечно-сосудистые исходы увеличивается при высоком сердечно-сосудистом риске [63, 64].

Одним из способов снижения кардиоваскулярного риска при использовании НПВП может быть активное использование местных трансдермальных форм. Так, в исследовании американских и тайваньских ученых при местном применении НПВП кардиоваскулярный риск у пациентов с РА был на 36% ниже по сравнению с пероральным приемом [65].

Вместе с тем необходимо отметить, что НПВП могут снижать интенсивность воспаления, что является независимым фактором риска развития ССЗ. Поэтому продолжаются исследования, направленные на поиск НПВП, который может оказывать нейтральное или даже позитивное действие на сердечно-сосудистую систему, в т. ч. с учетом возможного антиагрегантного эффекта препаратов этой группы [66–69].

Глюкокортикостероиды (ГКС). ГКС часто назначают пациентам с РА при обострениях заболевания [70], однако применение ГКС связано с ИР, АГ, дислипидемией, ожирением и СД, которые, в свою очередь, связаны с развитием ССЗ. ГКС повышают риск ССЗ у пациентов с РА (до 47%) по всем типам сердечно-сосудистых событий, включая инфаркт миокарда, и эта негативная связь также отмечается в других группах населения без РА [71].

На основании различных наблюдательных исследований даже низкие дозы ГКС 5–10 мг в преднизолоновом эквиваленте в день несут дополнительный сердечно-сосудистый риск. Высказано предположение, что существует связь между ГКС и смертностью от любых причин, которая зависит от дозы, с порогом, начинающимся с 8 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте [72].

В шотландском исследовании авторы показали дозозависимое повышение вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений под влиянием ГКС с 5-кратным увеличением риска у пациентов с заболеваниями суставов, получающих ГКС в дозе > 7,5 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте [73].

Монотерапия ГКС у больных РА приводит к увеличению риска ССЗ в 1,3–1,5 раза по сравнению с пациентами, принимающими метотрексат [74, 75]. Длительное (>6 мес.) использование средних доз ГКС (7,5 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте и более) при РА ассоциируется с развитием новых случаев СД [75] и более высокой частотой АГ по сравнению с таковой у больных, не использующих ГКС или принимающих более

низкие дозы в течение короткого периода времени, независимо от других факторов риска – АГ и тяжести заболевания [76].

Тем не менее некоторые исследования показывают, что ГКС могут оказаться полезными в снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний путем контроля воспаления. Так, в рандомизированном исследовании шведские ученые продемонстрировали, что низкие дозы ГКС (<7,5 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте) оказывают существенное влияние на функцию эндотелия и степень атеросклеротического поражения сосудов, оцененную по величине толщины интима-медиа и диаметру сонных артерий, у больных РА [77]. Использование ГКС в низких дозах (<7,5 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте) в комбинации с базисной терапией РА приводит к снижению синтеза основных медиаторов воспаления, нормализации индекса атерогенности, улучшению функции эндотелия, снижению ИР параллельно со снижением активности болезни [78, 79].

По данным исследования QUEST-RA, применение ГКС независимо ассоциируется со снижением риска всех ССЗ (ОР = 0,95) [80], в то же время длительное (более 10 лет) применение низких доз ГКС (<10 мг/сут) ассоциируется с увеличением риска смертности на 69% [81]. У пациентов с РА, вынужденных длительно принимать ГКС, целесообразно мониторировать уровень АД и активно лечить АГ.

БАЗИСНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (БПП)

Традиционные базисные БПП (метотрексат, гидроксихлорохин, сульфасалазин) могут оказывать защитную роль в развитии ССЗ [82] за счет выраженного противовоспалительного действия при хроническом иммуновоспалительном процессе [82–84].

Метотрексат. В настоящее время метотрексат рассматривается в качестве «золотого стандарта» в лечении РА [2, 60, 85]. При использовании метотрексата при РА повышаются уровни ОХС, ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов, но главным образом ЛПВП, что приводит к менее атерогенному отношению ОХС/ЛПВП [60, 86].

В проспективном исследовании американских ученых показано, что использование метотрексата у больных РА ассоциируется с 60%-ным снижением всех случаев кардиоваскулярной смертности [83]. В двух независимых систематических обзорах американских ученых также продемонстрировано снижение частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов, получающих метотрексат [87, 88].

В систематическом обзоре и метаанализе канадских исследователей отмечается, что кардиопротективное действие метотрексата может быть обусловлено блокадой эффектов проатеросклеротических цитокинов, таких как IL-1, IL-6 и TNF- α , что приводит к улучшению эндотелиальной функции и гомеостаза сосудов [89].

В систематическом обзоре международной исследовательской группы, опубликованном в конце 2019 г.,

отмечается, что метотрексат является препаратом выбора у пожилых пациентов с РА для управления риском ССЗ ввиду его позитивного воздействия как на системное воспаление, так и на сосудистый гемостаз и артериальное давление [90]. С учетом позитивных системных сердечно-сосудистых эффектов метотрексат следует рассматривать как важный терапевтический агент не только для контроля активности заболевания при РА, но и для снижения сердечно-сосудистого риска и смертности [91].

Гидроксихлорохин. Противовоспалительный эффект гидроксихлорохина сочетается с гиполипидемическим и антитромботическим действием [92–94]. Метаанализ французских ученых показал, что гидроксихлорохин может улучшать метаболический профиль и снижать риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с РА [95]. Гидроксихлорохин у пациентов с РА снижает ОХС, повышает ЛПВП, что приводит к более благоприятному атерогенному отношению ОХС/ЛПВП [96, 97].

Многофакторный анализ, проведенный китайскими учеными, показал, что использование гидроксихлорохина является защитным фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний при РА [98]. Кроме этого, использование гидроксихлорохина при РА ассоциируется со снижением общей смертности пациентов [99].

Применение гидроксихлорохина в комплексной терапии РА продемонстрировало снижение риска развития СД и ИР [99–101], ИБС [102], АГ [103]. Однако при совместном применении гидроксихлорохина с ГКС его кардиопротективный эффект нивелируется [104].

Сульфасалазин. В популяционном ретроспективном когортном исследовании сульфасалазин снижал риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с анкилозирующим спондилитом [105]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с ИБС было отмечено, что контроль индуцированной воспалением эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сонной артерии сульфасалазином может помочь в улучшении терапевтического исхода заболевания [106].

В совместном исследовании ирландских и канадских ученых продемонстрировано ингибирование индуцированной агрегации тромбоцитов сульфасалазином, сравнимое с ацетилсалициловой кислотой у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов [107], что может лежать в основе кардиопротективного эффекта сульфасалазина при РА [108, 109].

Профиль кардиоваскулярного риска других препаратов из группы БПП (лефлуномида и циклоспорина) остается неопределенным [70, 110, 111].

Тройная противовоспалительная терапия РА (метотрексат + гидроксихлорохин + сульфасалазин) в многоцентровом исследовании американских ученых была тесно связана с более высокими уровнями ЛПВП ($p < 0,001$), более низкими уровнями ЛПНП и снижением атерогенного индекса по сравнению с монотерапией метотрексатом или терапией «метотрексат + этанерцепт» в течение 2-летнего периода наблюдения [110].

ГЕНО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ (ГИБП)

Оригинальные ГИБП действуют как рецепторы (этанерцепт) или как антитела против TNF (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пэгол, голимумаб). Ингибирование действия TNF приводит к уменьшению воспаления и снижает риск ССЗ благодаря антиатерогенным эффектам ГИБП: подавлению синтеза провоспалительных и проатерогенных медиаторов [46, 112]; коррекции дислипидемии [4, 37]; уменьшению ИР [37, 46, 100]; улучшению эндотелиальной функции [34, 113, 114]; снижению жесткости сосудистой стенки [115–119]; замедлению прогрессирования атеросклероза сонных артерий [120, 121].

В итальянском исследовании применение моноклональных антител к TNF- α (адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб) продемонстрировали их активную роль в изменении влияния дисрегуляции липидного профиля и уровней глюкозы у пациентов с РА. Авторы считают, что ингибирование TNF- α может быть потенциальной стратегией для предотвращения развития МС и может играть существенную роль в снижении сердечно-сосудистого риска при РА [46].

В шведском исследовании у пациентов, получавших ГИБП, скорректированный по возрасту риск развития первого сердечно-сосудистого события составил 14,0/1000 человеко-лет в группе риска (95% ДИ 5,7–22,4) по сравнению с 35,4/1000 человеко-лет (95% ДИ 16,5–54,4) у тех, кто не принимал ГИБП [122].

Отмечено, что риск инфаркта миокарда был ниже у пациентов с РА, получающих оригинальные ГИБП, по сравнению с субъектами, не получающими лечения (ОР 0,85, 95% ДИ 0,76–0,95) [123, 124], а также по сравнению с пациентами, принимающими обычные БПП [125]. Это может быть связано с прямым воздействием ГИБП на атеросклеротический процесс или улучшением общего контроля заболевания [125], однако у пациентов, прекративших биологическую терапию, снижения риска ССЗ не наблюдалось [124].

В то же время на фоне лечения пациентов с РА оригинальными ГИБП отмечен и ряд негативных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы. В итальянском исследовании у пациентов с РА на фоне длительного лечения инфликсимабом отмечено увеличение толщины интима-медиа общей сонной артерии [126]. Результаты другого итальянского исследования указывают на возможность у ряда пациентов повышения риска развития желудочковых аритмий при внутривенном введении инфликсимаба [127]. Американские ученые указывают на возможность утяжеления клинических проявлений хронической сердечной недостаточности (ХСН) III или IV функционального класса NYHA на фоне применения инфликсимаба [128].

ГИБП с другим механизмом действия (ритуксимаб, абатацепт тоцилизумаб, анакинра) в аспекте влияния на кардиоваскулярные факторы риска в настоящее время еще недостаточно изучены. В российских клинических

рекомендациях [3] отмечена необходимость определения липидного профиля (ХХС, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, триглицериды, коэффициент атерогенности) пациентам с РА при планировании назначения тоцилизумаба и тофацитиниба в связи с повышением уровня холестерина и ЛПНП на фоне терапии данными препаратами [129, 130]. В исследовании израильских ученых отмечается благоприятное влияние ритуксимаба на липидный профиль пациентов с РА и другими болезнями суставов [131].

Применение тоцилизумаба в сравнении с оригинальными ГИБП связано с позитивным влиянием на уровень липопротеина (а) и на отношение «лептин – адипонектин», характеризующее состояние инсулинорезистентности у пациентов с РА [132]. В испанском исследовании показано, что внутривенное введение тоцилизумаба (моноклональное антитело к человеческому рецептору IL-6) приводит к быстрому улучшению ИР при РА: отмечено статистически значимое снижение инсулинорезистентности (НОМА-IR: среднее $\pm$ стандартное отклонение непосредственно перед: $2,62 \pm 2,03$ против $1,65 \pm 1,15$ через 1 ч после окончания инфузии; $p < 0,01$) и статистически значимое повышение чувствительности к инсулину (QUICKI непосредственно перед $0,34 \pm 0,03$ против $0,37 \pm 0,04$ через 1 ч после окончания инфузии тоцилизумаба). Эти данные подтверждают потенциальное положительное влияние блокады IL-6 на механизмы, связанные с развитием МС и ССЗ у пациентов с РА [133].

Лечение тоцилизумабом и ритуксимабом снижает скорость распространения пульсовой волны, которая рассматривается в качестве маркера риска ССЗ у пациентов с РА [134]. В метаанализе (19 исследований) французских ученых рассматривались сердечно-сосудистые исходы при использовании тоцилизумаба, и/или абатацепта, и/или ритуксимаба, и/или ингибиторов фактора некроза опухоли (ГИБП). Вместе с тем при использовании ритуксимаба отмечалось меньшее число сердечно-сосудистых событий, различий по другим препаратам и их комбинациям не было выявлено [135].

В систематическом обзоре (27 исследований) итальянских ученых продемонстрировано значимое влияние абатацепта, анакинры, ритуксимаба и тоцилизумаба на улучшение эндотелиальной дисфункции, связанной с РА, однако влияние этих препаратов на артериальную жесткость было менее выраженным и нуждается в дальнейшем изучении [136].

В систематическом обзоре испанских исследователей отмечается, что биологические методы лечения имеют разумный профиль безопасности и их преимущества намного перевешивают возможный риск побочных эффектов. В настоящее время после длительного клинического опыта применения этих методов лечения не выявлено повышенного риска развития сердечно-сосудистых событий [137].

Необходимо отметить, что фармакологическое вмешательство при РА существенно уменьшает активность воспалительного процесса и, следовательно, риск ССЗ, снижая его до уровня, сопоставимого с популяциями, не относящимися к РА [138]. В клинических исследованиях у пациентов с РА при оценке эффективности фармакотерапии в отношении суставных проявлений важно проводить оценку кардиоваскулярного риска.

Лучшее понимание фармакологической активности лечения РА в отношении атеросклеротического процесса может привести к улучшению результатов лечения и прогноза, устраняя повреждения как суставов, так и сердца [139, 140].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании проведенного обзора следует отметить, что ключевой особенностью, объясняющей увеличенный риск ССЗ при РА, является хроническое воспаление, которое не только усиливает/потенцирует традиционные факторы, но и играет важную роль в различных стадиях атерогенеза, а маркеры хронического воспаления независимо связаны с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью при РА.

Повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений при РА является одной из приоритетных проблем современной кардиоревматологии, и в реальной клинической практике к проблеме кардиоваскулярного риска у больных РА необходим междисциплинарный подход, подразумевающий более тесное взаимодействие ревматологов, кардиологов и врачей первого контакта (терапевта и врача общей практики) в изучении механизмов развития атеросклероза у больных РА, что позволит разработать адекватные методы своевременной диагностики и активной профилактики ССЗ у пациентов РА и окажет существенное влияние на прогноз пациентов с РА.



Поступила / Received: 29.01.2020

Поступила после рецензирования / Revised: 18.02.2020

Принята в печать / Accepted: 02.03.2020

Список литературы

- Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023–2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
- Насонов Е.Л. *Российские клинические рекомендации. Ревматология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442616.html>.
- Насонов Е.Л., Лила А.М., Мазуров В.И., Гордеев А.В., Белов Б.С., Жилев Е.В. и др. *Ревматоидный артрит Клинические рекомендации*. М.; 2018. Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/173>.
- Agca R., Hopman L.H.G.A., Laan J.C., van Halm V.P., Peters M.J.L., Smulders Y.M. et al. Cardiovascular Event Risk in Rheumatoid Arthritis Compared with Type 2 Diabetes: A 15-year Longitudinal Study. *J Rheumatol*. 2020;47(3):316–324. doi: 10.3899/jrheum.180726.
- Подзолков В.И., Сафронова Т.А., Наткина Д.У. Эндотелиальная дисфункция у больных с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2019;91(9):108–114. doi: 10.26442/00403660.2019.09.000344.
- Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Международный медицинский журнал*. 2001;3(7):202–208. Режим доступа: <https://medi.ru/info/9108/>.
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н. *Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение*. СПб.: СпецЛит; 2016. 319 с.
- Verma I., Syngle A., Krishan P. Predictors of endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis in Indian population. *Indian Heart J*. 2017;69(2):200–206. doi: 10.1016/j.ihj.2016.10.013.

9. Jagpal A., Navarro-Millán I. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment. *BMC Rheumatol.* 2018;2:10. doi: 10.1186/s41927-018-0014-y.
10. Meyer P.W., Anderson R., Ker J.A., Ally M.T. Rheumatoid arthritis and risk of cardiovascular disease. *Cardiovasc J Afr.* 2018;29(5):317–321. doi: 10.5830/CVJA-2018-018.
11. Курак Т.А., Митьковская Н.П., Авдей Л.Л., Оганова Е.Г., Молочников М.Г., Ильина Т.В. и др. Металлопротеиназная активность у пациентов с ревматоидным артритом: роль системного воспаления и традиционных факторов риска кардиоваскулярных заболеваний. *Кардиология в Беларуси.* 2011;3(3):34–44. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16545061>.
12. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105(9):1135–1143. doi: 10.1161/hc0902.104353.
13. Arend W.P. Physiology of cytokine pathways in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;45(1):101–106. doi: 10.1002/1529-0131(200102)45:1<101::AID-ANR90>3.0.CO;2-7.
14. Robert M., Miossec P. Effects of Interleukin 17 on the cardiovascular system. *Autoimmun Rev.* 2017;16(9):984–991. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.009.
15. McInnes I.B., Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(6):429–442. doi: 10.1038/nri2094.
16. Meune C., Touzé E., Trinquart L., Allanore Y. High risk of clinical cardiovascular events in rheumatoid arthritis: Levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis.* 2010;103(4):253–261. doi: 10.1016/j.acvd.2010.03.007.
17. Pober J.S., Cotran R.S. Cytokines and endothelial cell biology. *Physiol Rev.* 1990;70(2):427–451. doi: 10.1152/physrev.1990.70.2.427.
18. Fossiez F., Djossou O., Chomarat P., Flores-Romo L., Ait-Yahia S., Maat C. et al. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med.* 1996;183(6):2593–2603. doi: 10.1084/jem.183.6.2593.
19. Rodríguez-Carrio J., Alperi-López M., López P., Alonso-Castro S., Carro-Esteban S.R., Ballina-García F.J., Suárez A. Red cell distribution width is associated with endothelial progenitor cell depletion and vascular-related mediators in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis.* 2015;240(1):131–136. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.009.
20. Slowikowski K., Wei K., Brenner M.B., Raychaudhuri S. Functional genomics of stromal cells in chronic inflammatory diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(1):65–71. doi: 10.1097/BOR.0000000000000455.
21. Yuan S., Zhang S., Zhuang Y., Zhang H., Bai J., Hou Q. Interleukin-17 Stimulates STAT3-Mediated Endothelial Cell Activation for Neutrophil Recruitment. *Cell Physiol Biochem.* 2015;36(6):2340–2356. doi: 10.1159/000430197.
22. Li J.H., Pober J.S. The cathepsin B death pathway contributes to TNF plus IFN-gamma-mediated human endothelial injury. *J Immunol.* 2005;175(3):1858–1866. doi: 10.4049/jimmunol.175.3.1858.
23. Zhu F., Wang Q., Guo C., Wang X., Cao X., Shi Y. et al. IL-17 induces apoptosis of vascular endothelial cells: a potential mechanism for human acute coronary syndrome. *Clin Immunol.* 2011;141(2):152–160. doi: 10.1016/j.clim.2011.07.003.
24. Bombeli T., Mueller M., Haeblerli A. Anticoagulant properties of the vascular endothelium. *Thromb Haemost.* 1997;77(3):408–423. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9065986>.
25. Yang X., Chang Y., Wei W. Endothelial Dysfunction and Inflammation: Immunity in Rheumatoid Arthritis. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:6813016. doi: 10.1155/2016/6813016.
26. Aubry M.C., Maradit-Kremers H., Reinalda M.S., Crowson C.S., Edwards W.D., Gabriel S.E. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34(5):937–942. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17361987>.
27. Kitas G.D., Gabriel S.E. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):8–14. doi: 10.1136/ard.2010.142133.
28. Grignani G., Maiolo A. Cytokines and hemostasis. *Haematologica.* 2000;85(9):967–972. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10980636>.
29. Sohn R.H., Deming C.B., Johns D.C., Champion H.C., Bian C., Gardner K., Rade J.J. Regulation of endothelial thrombomodulin expression by inflammatory cytokines is mediated by activation of nuclear factor-kappa B. *Blood.* 2005;105(10):3910–3917. doi: 10.1182/blood-2004-03-0928.
30. Hot A., Lenief V., Miossec P. Combination of IL-17 and TNF α induces a pro-inflammatory, pro-coagulant and pro-thrombotic phenotype in human endothelial cells. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(5):768–776. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200468.
31. Habets K.L., Trouw L.A., Levarht E.W., Korpelaar S.J., Habets P.A., de Groot P. et al. Anti-citrullinated protein antibodies contribute to platelet activation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):209. doi: 10.1186/s13075-015-0665-7.
32. Manfredi A.A., Baldini M., Camera M., Baldissera E., Brambilla M., Peretti G. et al. Anti-TNF α agents curb platelet activation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(8):1511–1520. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208442.
33. IL6R Genetics Consortium Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N., Butterworth A.S., Freitag D.F., Gregson J., Willeit P., Gorman D.N. et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet.* 2012;379(9822):1205–1213. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61931-4.
34. Hurlimann D., Forster A., Noll G., Enseleit F., Chenevard R., Distler O. et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2002;106(17):2184–2187. doi: 10.1161/01.cir.0000037521.71373.44.
35. Ridker P.M. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ Res.* 2016;118(1):145–156. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306656.
36. Kleaveland O., Kunszt G., Brattlie M., Ueland T., Broch K., Holte E. et al. Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a double blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Eur Heart J.* 2016;37(30):2406–2413. doi: 10.1093/eurheartj/ehw171.
37. Schultz O., Oberhauser F., Saech J., Rubbert-Roth A., Hahn M., Krone W., Laudes M. Effects of inhibition of interleukin-6 signalling on insulin sensitivity and lipoprotein (a) levels in human subjects with rheumatoid diseases. *PLoS One.* 2010;5(12):e14328. doi: 10.1371/journal.pone.0014328.
38. Zúñiga L.A., Shen W.J., Joyce-Shaikh B., Pyatnova E.A., Richards A.G., Thom C. et al. IL-17 regulates adipogenesis, glucose homeostasis, and obesity. *J Immunol.* 2010;185(11):6947–6959. doi: 10.4049/jimmunol.1001269.
39. Liao K.P., Solomon D.H. Traditional cardiovascular risk factors, inflammation and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(1):45–52. doi: 10.1093/rheumatology/kes243.
40. Zhou S.F., Yuan J., Liao M.Y., Xia N., Tang T.T., Li J.J. et al. IL-17A promotes ventricular remodeling after myocardial infarction. *J Mol Med (Berl).* 2014;92(10):1105–1116. doi: 10.1007/s00109-014-1176-8.
41. Su S.A., Yang D., Zhu W., Cai Z., Zhang N., Zhao L. et al. Interleukin-17A mediates cardiomyocyte apoptosis through Stat3-iNOS pathway. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1863(11):2784–2794. doi: 10.1016/j.bbamc.2016.08.013.
42. Wu L., Ong S., Talor M.V., Barin J.G., Baldeviano G.C., Kass D.A. et al. Cardiac fibroblasts mediate IL-17A-driven inflammatory dilated cardiomyopathy. *J Exp Med.* 2014;211(7):1449–1464. doi: 10.1084/jem.20132126.
43. Chung C.P., Oeser A., Solus J.F., Gebretsadik T., Shintani A., Avalos I. et al. Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum.* 2008;58(7):2105–2112. doi: 10.1002/art.23600.
44. Giacomelli R., Ruscitti P., Alvaro S., Ciccia F., Liakouli V., Di Benedetto P. et al. IL-1 β at the crossroad between rheumatoid arthritis and type 2 diabetes: may we kill two birds with one stone? *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(8):849–855. doi: 10.1586/1744666X.2016.1168293.
45. Ruscitti P., Ursini F., Cipriani P., Greco M., Alvaro S., Vasiliki L. et al. IL-1 inhibition improves insulin resistance and adipokines in rheumatoid arthritis patients with comorbid type 2 diabetes: An observational study. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(7):e14587. doi: 10.1097/MD.00000000000014587.
46. Corrado A., Colia R., Rotondo C., Sanpaolo E., Cantatore F.P. Changes in serum adipokines profile and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF- α . *Curr Med Res Opin.* 2019;35(12):2197–2205. doi: 10.1080/03007995.2019.1654988.
47. Cohen Tervaert J.W. Hypertension: an autoimmune disease? *Hypertens Res.* 2011;34(4):443–444. doi: 10.1038/hr.2011.15.
48. Datta D., Ferrell W.R., Sturrock R.D., Jadhav S.T., Sattar N. Inflammatory suppression rapidly attenuates microvascular dysfunction in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis.* 2007;192(2):391–395. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.05.034.
49. Arosio E., De Marchi S., Rigoni A., Prior M., Delva P., Lechi A. Forearm haemodynamics, arterial stiffness and microcirculatory reactivity in rheumatoid arthritis. *J Hypertens.* 2007;25(6):1273–1278. doi: 10.1097/HJH.0b013e3280b0157e.
50. Galarraga B., Khan F., Kumar PPullar T., Belch J.J. C-reactive protein: the underlying cause of microvascular dysfunction in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(12):1780–1784. doi: 10.1093/rheumatology/ken386.
51. Jeong H., Baek S.Y., Kim S.W., Park E.J., Lee J., Kim H., Jeon C.H. C reactive protein level as a marker for dyslipidaemia, diabetes and metabolic syndrome: results from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *BMJ Open.* 2019;9(8):e029861. doi: 10.1136/bmjopen-2019-029861.
52. Ciftci O., Yilmaz S., Topcu S., Caliskan M., Gullu H., Erdogan D. et al. Impaired coronary microvascular function and increased intima-media thickness in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis.* 2008;198(2):332–337. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.11.013.
53. Skeoch S., Cristinacce P.L.H., Williams H., Pemberton P., Xu D., Sun J. et al. Imaging atherosclerosis in rheumatoid arthritis: evidence for increased prevalence, altered phenotype and a link between systemic and localised plaque inflammation. *Sci Rep.* 2017;7(1):827. doi: 10.1038/s41598-017-00989-w.
54. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S., Di Angelantonio E., Lowe G., Pepys M.B., Thompson S.G., Collins R., Danesh J. C-reactive pro-

- tein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9709):132–140. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61717-7.
55. Zegkos T, Kitis G, Dimitroulas T. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: assessment, management and next steps. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2016;8(3):86–101. doi: 10.1177/1759720X16643340.
 56. Medina G, Vera-Lastra O, Peralta-Amaro A.L., Jiménez-Arellano M.P., Saavedra M.A., Cruz-Domínguez M.P., Jara L.J. Metabolic syndrome, autoimmunity and rheumatic diseases. *Pharmacol Res*. 2018;133:277–288. doi: 10.1016/j.phrs.2018.01.009.
 57. Francisco V, Ruiz-Fernández C, Pino J, Mera A, González-Gay M.A., Gómez R. et al. Adipokines: Linking metabolic syndrome, the immune system, and arthritic diseases. *Biochem Pharmacol*. 2019;165:196–206. doi: 10.1016/j.bcp.2019.03.030.
 58. Batún-Garrido J.A.J., Salas-Magaña M., Juárez-Rojop I.E., Hernández-Núñez E., Olán F. Relationship between leptin concentrations and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Med Clin (Barc)*. 2018;150(9):341–344. doi: 10.1016/j.medcli.2017.10.020.
 59. Batún-Garrido J.A.J., Salas-Magaña M., Juárez-Rojop I.E. Association between leptin and IL-6 concentrations with cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(3):631–637. doi: 10.1007/s10067-017-3897-x.
 60. Agca R, Heslinga S.C., Rollefstad S., Heslinga M., McInnes I.B., Peters M.J. et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):17–28. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209775.
 61. Hollan I, Desseinh P.H., Ronda N., Wasko M.C., Svenungsson E., Agewall S. et al. Prevention of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2015;14(10):952–969. doi: 10.1016/j.autrev.2015.06.004.
 62. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. *Справочник поликлинического врача*. 2015;1:26–31. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/physician/physician-01-2015/ratsionalnaya_farmakoterapiya_v_kardiologii_skvoz_prizmu_komorbidnosti_i_lekarstvennoy_bezopasnosti/.
 63. Трухан Д.И. Нестероидные противовоспалительные препараты сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности: в фокусе – ацетилсалицилат. *Consilium Medicum*. 2015;17(2):27–33. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-02-2015/nesteroidnye_protivovospalitelnye_preparaty_skvoz_prizmu_komorbidnosti_i_lekarstvennoy_bezopasnosti/.
 64. Леонова М.В. Кардиотоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов. *Consilium Medicum*. 2019;21(10):107–116. Режим доступа: https://consilium.orscience.ru/archive/2019/vol-21-10-2019/kardiotoksichnost-nesteroidnykh-protivovospalitelnykh-preparatov_6358/2elemen.
 65. Lin T.C., Solomon D.H., Tedeschi S.K., Yoshida K., Kao Yang Y.H. Comparative Risk of Cardiovascular Outcomes Between Topical and Oral Nonselective NSAIDs in Taiwanese Patients With Rheumatoid Arthritis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(11):e006874. doi: 10.1161/JAHA.117.006874.
 66. Grigoriou A., Ibrahim F., Chaabo K., Scott D.L., Steer S., Galloway J. Cardiovascular risk with NSAIDs in rheumatoid arthritis: an analysis using routinely collected data. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(4):763–764. doi: 10.1093/rheumatology/kev386.
 67. Заводовский Б.В., Свиридова Л.Е. Кардиоваскулярная безопасность применения нестероидных противовоспалительных препаратов при хронических воспалительных ревматических заболеваниях. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):101–106. doi: 10.26442/terarkh2018908101-106.
 68. Sparks J.A. Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med*. 2019;170(1):ITC1–ITC16. doi: 10.7326/AITC201901010.
 69. Braun J., Baraliakos X., Westhoff T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk – a matter of indication. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(2):285–288. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.07.012.
 70. Rawla P. Cardiac and vascular complications in rheumatoid arthritis. *Reumatologia*. 2019;57(1):27–36. doi: 10.5114/reum.2019.83236.
 71. Divinik N., Belley-Cote E.P., Hanif H., Devereaux P.J., Lamy A., Dieleman J.M. et al. Steroids in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2018;120(4):657–667. doi: 10.1016/j.bja.2017.10.025.
 72. Rincón del I., Battafarano D.F., Restrepo J.F., Erikson J.M., Escalante A. Glucocorticoid Dose Thresholds Associated With All-Cause and Cardiovascular Mortality in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(2):264–272. doi: 10.1002/art.38210.
 73. Wei L., MacDonald T.M., Walker B.R. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 2004;141(10):764–770. doi: 10.7326/0003-4819-141-10-200411160-00007.
 74. Suissa S., Bernatsky S., Hudson M. Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum*. 2006;55(4):531–536. doi: 10.1002/art.22094.
 75. Wolfe F., Michaud K. The risk of myocardial infarction and pharmacologic and nonpharmacologic myocardial infarction predictors in rheumatoid arthritis. A cohort and nested case-control analysis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(9):2612–2621. doi: 10.1002/art.23811.
 76. Panoulas V.F., Douglas K.M., Milionis H.J., Stavropoulos-Kalinglou A., Nightingale P., Kita M.D. et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(9):1477–82. doi: 10.1093/rheumatology/kem169.
 77. Häfström I., Rohani M., Deneberg S., Wörner M., Jøgestrand T., Frostegård J. Effects of low-dose prednisolone on endothelial function, atherosclerosis, and traditional risk factors for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis – a randomized study. *J Rheumatol*. 2007;34(9):1810–1816. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/6143870>.
 78. Georgiadis A.N., Papavasiliou E.C., Lourida E.S., Alamanos Y., Kostara C., Tselepis A.D., Drosos A.A. Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment – a prospective, controlled study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):R82. doi: 10.1186/ar1952.
 79. Davis J.M. 3rd, Maradit Kremers H., Crowson C.S., Nicola P.J., Ballman K.V., Thorne T.M. et al. Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007;56(3):820–830. doi: 10.1002/art.22418.
 80. Naranjo A., Sokka T., Descalzo M.A., Calvo-Alén J., Hørslev-Petersen K., Luukkainen R.K. et al. QUEST-RA Group. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):R30. doi: 10.1186/ar2383.
 81. Sihnoven S., Korpela M., Mustonen J., Huhtala H., Karstila K., Pasternack A. Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with low-dose oral glucocorticoids. A population-based cohort study. *J Rheumatol*. 2006;33(9):1740–1746. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16881099>.
 82. Van Halm V.P., Nurmohehid M.T., Twisk J.W., Dijkman B.A., Voskuyl A.E. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(5):R151. doi: 10.1186/ar2045.
 83. Choi H.K., Hernan J.M., Seeger J.D., Robins J.M., Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet*. 2002;359(9313):1173–1177. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08213-2.
 84. Salliot C., van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1100–1104. doi: 10.1136/ard.2008.093690.
 85. Smolen J.S., Landewé R., Breedveld F.C., Dougados M., Emery P., Gaujoux-Viala C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):964–975. doi:10.1136/ard.2009.126532.
 86. Mori H., Okada Y., Kawaguchi M., Iwata S., Yoshikawa M., Sonoda S. et al. A Study of the Vascular Endothelial Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Rheumatoid Arthritis. *Intern Med*. 2019;58(10):1383–1390. doi: 10.2169/internalmedicine.1564-18.
 87. Westlake S.L., Colebatch A.N., Baird J., Kiely P., Quinn M., Choy E. et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(2):295–307. doi: 10.1093/rheumatology/kep366.
 88. Micha R., Imamura F., Wyler von Ballmoos M., Solomon D.H., Hernán M.A., Ridker P.M., Mozaffarian D. Systemic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2011;108(9):1362–1370. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.054.
 89. Roubille C., Richer V., Starnino T., McCourt C., McFarlane A., Fleming P. et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):480–489. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206624.
 90. Mangoni A.A., Tommasi S., Zinellu A., Sotgia S., Bassu S., Piga M. et al. Methotrexate and Vasculoprotection: Mechanistic Insights and Potential Therapeutic Applications in Old Age. *Curr Pharm Des*. 2019;25(39):4175–4184. doi: 10.2174/1381612825666191112091700.
 91. Bălănescu A.R., Bojincă V.C., Bojincă M., Donisan T., Bălănescu S.M. Cardiovascular effects of methotrexate in immune-mediated inflammatory diseases. *Exp Ther Med*. 2019;17(2):1024–1029. doi: 10.3892/etm.2018.6992.
 92. Wallace D.J., Metzger A.L., Stecher V.J., Turnbull B.A., Kern P.A. Cholesterol-lowering effect of hydroxychloroquine in patients with rheumatic disease: reversal of deleterious effects of steroids on lipids. *Am J Med*. 1990;89(3):322–326. doi: 10.1016/0002-9343(90)90345-e.
 93. Atzeni F., Turiel M., Caporali R., Cavagna L., Tomasani L., Sitia S., Sarzi-Puttini P. The effect of pharmacological therapy on the cardiovascular system of patients with systemic rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2010;9(12):835–839. doi: 10.1016/j.autrev.2010.07.018.
 94. Shapiro M., Levy Y. The association between hydroxychloroquine treatment and cardiovascular morbidity among rheumatoid arthritis patients. *Oncotarget*. 2017;9(5):6615–6622. doi: 10.18632/oncotarget.23570.
 95. Rempenault C., Combe B., Barnette T., Gaujoux-Viala C., Lukas C., Morel J., Hua C. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):98–103. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211836.

96. Morris S.J., Wasko M.C., Antohe J.L., Sartorius J.A., Kirchner H.L., Dancea S., Bili A. Hydroxychloroquine use associated with improvement in lipid profiles in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):530–534. doi: 10.1002/acr.20393.
97. Kerr G., Aujero M., Richards J., Sayles H., Davis L., Cannon G. et al. Associations of Hydroxychloroquine use with lipid profiles in rheumatoid arthritis: pharmacologic implications. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(11):1619–1626. doi: 10.1002/acr.22341.
98. Li C., Wang X.R., Ji H.J., Zhang X.Y., Li X.F., Wang L.Z. et al. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: medications and risk factors in China. *Clin Rheumatol*. 2017;36(5):1023–1029. doi: 10.1007/s10067-017-3596-7.
99. Wasko M.C., Hubert H.B., Lingala V.B., Elliott J.R., Luggen M.E., Fries J.F., Ward M.M. Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA*. 2007;298(2):187–193. doi: 10.1001/jama.298.2.187.
100. Nicolau J., Lequerre T., Bacquet H., Vittecoq O. Rheumatoid arthritis, insulin resistance, and diabetes. *Joint Bone Spine*. 2017;84(4):411–416. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.001.
101. Bili A., Sartorius J.A., Kirchner H.L., Morris S.J., Ledwith L.J., Antohe J.L. et al. Hydroxychloroquine use and decreased risk of diabetes in rheumatoid arthritis patients. *J Clin Rheumatol*. 2011;17(3):115–120. doi: 10.1097/RHU.0b013e318214b6b5.
102. Hung Y.M., Wang Y.H., Lin L., Wang P.Y.P., Chiou J.Y., Wei J.C. Hydroxychloroquine may be associated with reduced risk of coronary artery diseases in patients with rheumatoid arthritis: A nationwide population-based cohort study. *Int J Clin Pract*. 2018;72(5):e13095. doi: 10.1111/ijcp.13095.
103. Rho Y.H., Oeser A., Chung C.P., Milne G.L., Stein C.M. Drugs used in the treatment of rheumatoid arthritis: relationship between current use and cardiovascular risk factors. *Arch Drug Inf*. 2009;2(2):34–40. doi: 10.1111/j.1753-5174.2009.00019.x.
104. Wasko M.C. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2008;10(5):390–397. doi: 10.1007/s11926-008-0063-0.
105. Tam H.-W., Yeo K.-J., Leong P.-Y., Chen C.H., Li Y.C., Ma C.M. et al. Sulfasalazine might reduce risk of cardiovascular diseases in patients with ankylosing spondylitis: A nationwide population-based retrospective cohort study. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(3):363–370. doi: 10.1111/1756-185X.12986.
106. Vohra K., Krishan P., Varma S., Kalra H.S. Exploring the potential of low-dose sulfasalazine in stable coronary artery disease patients: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2015;1(4):214–216. doi: 10.1093/ehjcvp/pvv021.
107. MacMullan P.A., Madigan A.M., Paul N., Peace A.J., Alagha A., Nolan K.B. et al. Sulfasalazine and its metabolites inhibit platelet function in patients with inflammatory arthritis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(2):447–455. doi: 10.1007/s10067-014-2769-x.
108. Woodworth T.G., den Broeder A.A. Treating to target in established rheumatoid arthritis: Challenges and opportunities in an era of novel targeted therapies and biosimilars. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29(4–5):543–549. doi: 10.1016/j.berh.2015.10.001.
109. Day A.L., Singh J.A. Cardiovascular Disease Risk in Older Adults and Elderly Patients with Rheumatoid Arthritis: What Role Can Disease-Modifying Antirheumatic Drugs Play in Cardiovascular Risk Reduction? *Drugs Aging*. 2019;36(6):493–510. doi: 10.1007/s40266-019-00653-0.
110. Charles-Schoeman C., Wang X., Lee Y.Y., Shahbazian A., Navarro-Millán I., Yang S. et al. Association of Triple Therapy with Improvement in Cholesterol Profiles over Two-Year Followup in the Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(3):577–586. doi: 10.1002/art.39502.
111. Kisiel B., Kruszkowski R., Juszkiewicz A., Racziewicz A., Bachta A., Tkstochowicz M. et al. Methotrexate, Cyclosporine A, and Biologics Protect against Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res*. 2015;2015:759610. doi: 10.1155/2015/759610.
112. Van Doornum S., McColl G., Wicks I.P. Tumour necrosis factor antagonists improve disease activity but not arterial stiffness in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(11):1428–1432. doi: 10.1093/rheumatology/kei033.
113. Tikiz H., Arslan O., Pirildar T., Tikiz C., Bayindir P. The effect of anti-tumor necrosis factor (TNF)-alpha therapy with etanercept on endothelial functions in patients with rheumatoid arthritis. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2010;10(2):98–103. doi: 10.5152/akd.2010.031.
114. Gonzalez-Juanatey C., Testa A., Garcia-Castelo A., Garcia-Porrúa C., Llorca J., Gonzalez-Gay M.A. Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-tumor necrosis factor alpha antibody. *Arthritis Rheum*. 2004;51(3):447–450. doi: 10.1002/art.20407.
115. Mäki-Petäjä K.M., Hall F.C., Booth A.D., Wallace S.M., Yasmin, Bearcroft P.W., Harish S. et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Circulation*. 2006;114(11):1185–1192. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.601641.
116. Wong M., Oakley S.P., Young L., Jiang B.Y., Wierzbicki A., Panayi G. et al. Infliximab improves vascular stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(8):1277–1284. doi: 10.1136/ard.2007.086157.
117. Angel K., Provan S.A., Fagerhol M.K., Mowinckel P., Kvien T.K., Atar D. Effect of 1-year anti-TNF- α therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflammatory arthropathies: a controlled study. *Am J Hypertens*. 2012;25(6):644–650. doi: 10.1038/ajh.2012.12.
118. Dulai R., Perry M., Twycross-Lewis R., Morrissey D., Atzeni F., Greenwald S. The effect of tumor necrosis factor- α antagonists on arterial stiffness in rheumatoid arthritis: a literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;42(1):1–8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.02.002.
119. Vlachopoulos C., Gravos A., Georgiopoulos G., Terentes-Printzios D., Ioakeimidis N., Vassilopoulos D. et al. The effect of TNF- α antagonists on aortic stiffness and wave reflections: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(2):515–526. doi: 10.1007/s10067-017-3657-y.
120. Del Porto F., Laganà B., Lai S., Nofroni I., Tinti F., Vitale M. et al. Response to anti-tumor necrosis factor alpha blockade is associated with reduction of carotid intima-media thickness in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(7):1111–1115. doi: 10.1093/rheumatology/kem089.
121. Arida A., Protogerou A.D., Konstantonis G., Fragiadaki K., Kitas G.D., Sfikakis P.P. Atherosclerosis is not accelerated in rheumatoid arthritis of low activity or remission, regardless of antirheumatic treatment modalities. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(6):934–939. doi: 10.1093/rheumatology/kew506.
122. Jacobsson L.T., Turesson C., Gulfe A., Kapetanovic M.C., Petersson I.F., Saxne T., Geborek P. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(7):1213–1218. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15996054>.
123. Dixon W.G., Watson K.D., Lunt M., Hyrich K.L., Silman A.J., Symmons D.P. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthr Rheum*. 2007;56(9):2905–2912. doi: 10.1002/art.22809.
124. Lee J.L., Sinnathurai P., Buchbinder R., Hill C., Lassere M., March L. Biologics and cardiovascular events in inflammatory arthritis: a prospective national cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):171. doi: 10.1186/s13075-018-1669-x.
125. Low A.S.L., Symmons D.P.M., Lunt M., Mercer L.K., Gale C.P., Watson K.D. et al. Relationship between exposure to tumour necrosis factor inhibitor therapy and incidence and severity of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(4):654–660. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209784.
126. Di Micco P., Ferrazzi P., Librè L., Mendolicchio L., Quaglia I., De Marco M. et al. Intima-media thickness evolution after treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Gen Med*. 2009;2:141–144. doi: 10.2147/ijgm.s5178.
127. Lazzarini P.E., Acampa M., Hammoud M., Maffei S., Capecci P.L., Selvi E. et al. Arrhythmic risk during acute infusion of infliximab: a prospective, single-blind, placebo-controlled, crossover study in patients with chronic arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(10):1958–1965. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18709695>.
128. Chung E.S., Packer M., Lo K.H., Fasanmade A.A., Willerson J.T. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003;107(25):3133–3140. doi: 10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2.
129. Widdifield J., Bernatsky S., Paterson J.M., Thorne J.C., Cividino A., Pope J. et al. Quality care in seniors with new-onset rheumatoid arthritis: a Canadian perspective. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(1):53–57. doi: 10.1002/acr.20304.
130. Singh J.A., Furst D.E., Bharat A., Curtis J.R., Kavanaugh A.F., Kremer J.M. et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(5):625–639. doi: 10.1002/acr.21641.
131. Hassan S., Feld J., Cohen S., Zisman D. The effect of biologic therapy on the lipid profile of rheumatoid arthritis (ra), psoriatic arthritis (psa) and ankylosing spondylitis (as) patients. *Harefuah*. 2017;156(7):446–450. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28786273>.
132. Virone A., Bastard J.P., Fellahi S., Capeau J., Rouanet S., Sibilia J. et al. Comparative effect of tumour necrosis factor inhibitors versus other biological agents on cardiovascular risk-associated biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2019;5(2):e000897. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000897.
133. Castañeda S., Remuzgo-Martínez S., López-Mejías R., Genre F., Calvo-Alén J., Llorente I. et al. Rapid beneficial effect of the IL-6 receptor blockade on insulin resistance and insulin sensitivity in non-diabetic patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(3):465–473. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30418124>.
134. Provan S.A., Berg I.J., Hammer H.B., Mathiessen A., Kvien T.K., Semb A.G. The Impact of Newer Biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs on Cardiovascular Risk Factors: A 12-Month Longitudinal Study in Rheumatoid

Arthritis Patients Treated with Rituximab, Abatacept and Tocilizumab. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130709. doi: 10.1371/journal.pone.0130709.

135. Castagné B, Viprey M, Martin J, Schott A.M., Cucherat M, Soubrier M. Cardiovascular safety of tocilizumab: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(8):e0220178. doi: 10.1371/journal.pone.0220178.
 136. Ursini F., Ruscitti P., Caio G.P.I., Manfredini R., Giacomelli R., De Giorgio R. The effect of non-TNF-targeted biologics on vascular dysfunction in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Autoimmun Rev*. 2019;18(5):501–509. doi: 10.1016/j.autrev.2019.03.008.
 137. Cañete J.D., Hernández M.V., Sanmartí R. Safety profile of biological therapies for treating rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(9):1089–1103. doi: 10.1080/14712598.2017.1346078.
 138. Fragoulis G.E., Panayotidis I., Nikiphorou E. Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis and Mechanistic Links: From Pathophysiology to Treatment. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(5):431–446. doi: 10.2174/157016117666190619143842.
 139. Reiss A.B., Silverman A., Khalaf M., Vernice N.A., Kasselmann L.J., Carsons S.E., De Leon J. Accelerated Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis: Mechanisms and Treatment. *Curr Pharm Des*. 2019;25(9):969–986. doi: 10.2174/1381612825666190430113212.
 140. Трухан Д.И., Иванова Д.С., Белус К.Д. Ревматоидный артрит и традиционные кардиоваскулярные факторы риска: актуальные аспекты реальной клинической практики. *Consilium Medicum*. 2020;22(1):19–25. doi: 10.26442/20751753.2020.1.200052.
-
- ## References
1. Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023–2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
 2. Nasonov E.L. *Russian clinical recommendations. Rheumatology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 446 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442616.html>.
 3. Nasonov E.L., Lila A.M., Mazurov V.I., Gordeev A.V., Belov B.S., Zhilyaev E.V. et al. *Rheumatoid arthritis. Clinical recommendations*. Moscow; 2018. (In Russ.) Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#1/recommend/173>.
 4. Agca R., Hopman L.H.G.A., Laan K.J.C., van Halm V.P., Peters M.J.L., Smulders Y.M. et al. Cardiovascular Event Risk in Rheumatoid Arthritis Compared with Type 2 Diabetes: A 15-year Longitudinal Study. *J Rheumatol*. 2020;47(3):316–324. doi: 10.3899/jrheum.180726.
 5. Podzolkov V.I., Safronova T.A., Natkina D.U. Endothelial dysfunction in patients with controlled and uncontrolled arterial hypertension. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2019;91(9):108–114. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2019.09.000344.
 6. Buvaltsev V.I. Endothelial dysfunction as a new concept in the prevention and treatment of cardiovascular diseases. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal = International Medical Journal*. 2001;3(7):202–208. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/9108/>.
 7. Trukhan D.I., Filimonov S.N. *Diseases of the cardiovascular system: clinic, diagnosis and treatment*. St Petersburg: SpecLit; 2016. 319 p. (In Russ.)
 8. Verma I., Syngle A., Krishan P. Predictors of endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis in Indian population. *Indian Heart J*. 2017;69(2):200–206. doi: 10.1016/j.ihj.2016.10.013.
 9. Jagpal A., Navarro-Millán I. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment. *BMC Rheumatol*. 2018;2:10. doi: 10.1186/s41927-018-0014-y.
 10. Meyer P.W., Anderson R., Ker J.A., Ally M.T. Rheumatoid arthritis and risk of cardiovascular disease. *Cardiovasc J Afr*. 2018;29(5):317–321. doi: 10.5830/CVJA-2018-018.
 11. Kurak T.A., Mitkovskaya N.P., Avdey L.L., Oganova E.G., Molochnikov M.G., Ilin T.V. et al. Metalloproteinase activity in patients with rheumatoid arthritis: role of systemic inflammation and traditional cardiovascular disease risk factors. *Kardiologiya v Belarusi = Cardiology in Belarus*. 2011;3(3):34–44. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16545061>.
 12. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135–1143. doi: 10.1161/hc0902.104353.
 13. Arend W.P. Physiology of cytokine pathways in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001;45(1):101–106. doi: 10.1002/1529-0131(200102)45:1<101::AID-ANR90>3.0.CO;2-7.
 14. Robert M., Miossec P. Effects of Interleukin 17 on the cardiovascular system. *Autoimmun Rev*. 2017;16(9):984–991. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.009.
 15. McInnes I.B., Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol*. 2007;7(6):429–442. doi: 10.1038/nri2094.
 16. Meune C., Touzé E., Trinquart L., Allanore Y. High risk of clinical cardiovascular events in rheumatoid arthritis: Levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010;103(4):253–261. doi: 10.1016/j.acvd.2010.03.007.
 17. Pober J.S., Cotran R.S. Cytokines and endothelial cell biology. *Physiol Rev*. 1990;70(2):427–451. doi: 10.1152/physrev.1990.70.2.427.
 18. Fossiez F., Djossou O., Chomarat P., Flores-Romo L., Ait-Yahia S., Maat C. et al. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med*. 1996;183(6):2593–2603. doi: 10.1084/jem.183.6.2593.
 19. Rodríguez-Carrio J., Alperi-López M., López P., Alonso-Castro S., Carro-Esteban S.R., Ballina-García F.J., Suárez A. Red cell distribution width is associated with endothelial progenitor cell depletion and vascular-related mediators in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2015;240(1):131–136. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.009.
 20. Slowikowski K., Wei K., Brenner M.B., Raychaudhuri S. Functional genomics of stromal cells in chronic inflammatory diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(1):65–71. doi: 10.1097/BOR.0000000000000455.
 21. Yuan S., Zhang S., Zhuang Y., Zhang H., Bai J., Hou Q. Interleukin-17 Stimulates STAT3-Mediated Endothelial Cell Activation for Neutrophil Recruitment. *Cell Physiol Biochem*. 2015;36(6):2340–2356. doi: 10.1159/000430197.
 22. Li J.H., Pober J.S. The cathepsin B death pathway contributes to TNF plus IFN-gamma-mediated human endothelial injury. *J Immunol*. 2005;175(3):1858–1866. doi: 10.4049/jimmunol.175.3.1858.
 23. Zhu F., Wang Q., Guo C., Wang X., Cao X., Shi Y. et al. IL-17 induces apoptosis of vascular endothelial cells: a potential mechanism for human acute coronary syndrome. *Clin Immunol*. 2011;141(2):152–160. doi: 10.1016/j.clim.2011.07.003.
 24. Bombeli T., Mueller M., Haerberli A. Anticoagulant properties of the vascular endothelium. *Thromb Haemost*. 1997;77(3):408–423. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9065986>.
 25. Yang X., Chang Y., Wei W. Endothelial Dysfunction and Inflammation: Immunity in Rheumatoid Arthritis. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:6813016. doi: 10.1155/2016/6813016.
 26. Aubry M.C., Maradit-Kremers H., Reinalda M.S., Crowson C.S., Edwards W.D., Gabriel S.E. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007;34(5):937–942. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17361987>.
 27. Kitas G.D., Gabriel S.E. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):8–14. doi: 10.1136/ard.2010.142133.
 28. Grignani G., Maiolo A. Cytokines and hemostasis. *Haematologica*. 2000;85(9):967–972. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10980636>.
 29. Sohn R.H., Deming C.B., Johns D.C., Champion H.C., Bian C., Gardner K., Rade J.J. Regulation of endothelial thrombomodulin expression by inflammatory cytokines is mediated by activation of nuclear factor-kappa B. *Blood*. 2005;105(10):3910–3917. doi: 10.1182/blood-2004-03-0928.
 30. Hot A., Lenief V., Miossec P. Combination of IL-17 and TNFalpha induces a pro-inflammatory, pro-coagulant and pro-thrombotic phenotype in human endothelial cells. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(5):768–776. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200468.
 31. Habets K.L., Trouw L.A., Levarht E.W., Korpelaar S.J., Habets P.A., de Groot P. et al. Anti-citrullinated protein antibodies contribute to platelet activation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):209. doi: 10.1186/s13075-015-0665-7.
 32. Manfredi A.A., Baldini M., Camera M., Baldissera E., Brambilla M., Peretti G. et al. Anti-TNFα agents curb platelet activation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(8):1511–1520. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208442.
 33. IL6R Genetics Consortium Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N., Butterworth A.S., Freitag D.F., Gregson J., Willeit P., Gorman D.N. et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet*. 2012;379(9822):1205–1213. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61931-4.
 34. Hurlimann D., Forster A., Noll G., Enseleit F., Chenevard R., Distler O. et al. Anti-tumor necrosis factor-α treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2002;106(17):2184–2187. doi: 10.1161/01.cir.0000037521.71373.44.
 35. Ridker P.M. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ Res*. 2016;118(1):145–156. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306656.
 36. Kleaveland O., Kunszt G., Bratlie M., Ueland T., Broch K., Holte E. et al. Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a double blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Eur Heart J*. 2016;37(30):2406–2413. doi: 10.1093/eurheartj/ehw171.
 37. Schultz O., Oberhauser F., Saech J., Rubbert-Roth A., Hahn M., Krone W., Laudes M. Effects of inhibition of interleukin-6 signalling on insulin sensitivity and lipoprotein (a) levels in human subjects with rheumatoid diseases. *PLoS One*. 2010;5(12):e14328. doi: 10.1371/journal.pone.0014328.

38. Zúñiga L.A., Shen W.J., Joyce-Shaikh B., Pyatnova E.A., Richards A.G., Thom C. et al. IL-17 regulates adipogenesis, glucose homeostasis, and obesity. *J Immunol.* 2010;185(11):6947–6959. doi: 10.4049/jimmunol.1001269.
39. Liao K.P., Solomon D.H. Traditional cardiovascular risk factors, inflammation and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(1):45–52. doi: 10.1093/rheumatology/kes243.
40. Zhou S.F., Yuan J., Liao M.Y., Xia N., Tang T.T., Li J.J. et al. IL-17A promotes ventricular remodeling after myocardial infarction. *J Mol Med (Berl)*. 2014;92(10):1105–1116. doi: 10.1007/s00109-014-1176-8.
41. Su S.A., Yang D., Zhu W., Cai Z., Zhang N., Zhao L. et al. Interleukin-17A mediates cardiomyocyte apoptosis through Stat3-iNOS pathway. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1863(11):2784–2794. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.08.013.
42. Wu L., Ong S., Talor M.V., Barin J.G., Baldeviano G.C., Kass D.A. et al. Cardiac fibroblasts mediate IL-17A-driven inflammatory dilated cardiomyopathy. *J Exp Med.* 2014;211(7):1449–1464. doi: 10.1084/jem.20132126.
43. Chung C.P., Oeser A., Solus J.F., Gebretsadik T., Shintani A., Avalos I. et al. Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum.* 2008;58(7):2105–2112. doi: 10.1002/art.23600.
44. Giacomelli R., Ruscitti P., Alvaro S., Ciccia F., Liakouli V., Di Benedetto P. et al. IL-1 β at the crossroad between rheumatoid arthritis and type 2 diabetes: may we kill two birds with one stone? *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(8):849–855. doi: 10.1586/1744666X.2016.1168293.
45. Ruscitti P., Ursini F., Cipriani P., Greco M., Alvaro S., Vasiliki L. et al. IL-1 inhibition improves insulin resistance and adipokines in rheumatoid arthritis patients with comorbid type 2 diabetes: An observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(7):e14587. doi: 10.1097/MD.00000000000014587.
46. Corrado A., Colia R., Rotondo C., Sanpaolo E., Cantatore F.P. Changes in serum adipokines profile and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF- α . *Curr Med Res Opin.* 2019;35(12):2197–2205. doi: 10.1080/03007995.2019.1654988.
47. Cohen Tervaert J.W. Hypertension: an autoimmune disease? *Hypertens Res.* 2011;34(4):443–444. doi: 10.1038/hr.2011.15.
48. Datta D., Ferrell W.R., Sturrock R.D., Jadhav S.T., Sattar N. Inflammatory suppression rapidly attenuates microvascular dysfunction in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2007;192(2):391–395. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.05.034.
49. Arosio E., De Marchi S., Rigoni A., Prior M., Delva P., Lechi A. Forearm haemodynamics, arterial stiffness and microcirculatory reactivity in rheumatoid arthritis. *J Hypertens.* 2007;25(6):1273–1278. doi: 10.1097/HJH.0b013e3280b0157e.
50. Galarraga B., Khan F., Kumar PPullar T., Belch J.J. C-reactive protein: the underlying cause of microvascular dysfunction in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(12):1780–1784. doi: 10.1093/rheumatology/ken386.
51. Jeong H., Baek S.Y., Kim S.W., Park E.J., Lee J., Kim H., Jeon C.H. C reactive protein level as a marker for dyslipidaemia, diabetes and metabolic syndrome: results from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *BMJ Open*. 2019;9(8):e029861. doi: 10.1136/bmjopen-2019-029861.
52. Ciftci O., Yilmaz S., Topcu S., Caliskan M., Gullu H., Erdogan D. et al. Impaired coronary microvascular function and increased intima-media thickness in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2008;198(2):332–337. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.11.013.
53. Skeoch S., Cristinacce P.L.H., Williams H., Pemberton P., Xu D., Sun J. et al. Imaging atherosclerosis in rheumatoid arthritis: evidence for increased prevalence, altered phenotype and a link between systemic and localised plaque inflammation. *Sci Rep.* 2017;7(1):827. doi: 10.1038/s41598-017-00989-w.
54. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S., Di Angelantonio E., Lowe G., Pepys M.B., Thompson S.G., Collins R., Danesh J. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant metaanalysis. *Lancet*. 2010;375(9709):132–140. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61717-7.
55. Zegkos T., Kitis G., Dimitroulas T. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: assessment, management and next steps. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2016;8(3):86–101. doi: 10.1177/1759720X16643340.
56. Medina G., Vera-Lastra O., Peralta-Amaro A.L., Jiménez-Arellano M.P., Saavedra M.A., Cruz-Domínguez M.P., Jara L.J. Metabolic syndrome, autoimmunity and rheumatic diseases. *Pharmacol Res.* 2018;133:277–288. doi: 10.1016/j.phrs.2018.01.009.
57. Francisco V., Ruiz-Fernández C., Pino J., Mera A., González-Gay M.A., Gómez R. et al. Adipokines: Linking metabolic syndrome, the immune system, and arthritic diseases. *Biochem Pharmacol.* 2019;165:196–206. doi: 10.1016/j.bcp.2019.03.030.
58. Batún-Garrido J.A.J., Salas-Magaña M., Juárez-Rojop I.E., Hernández-Núñez E., Olán F. Relationship between leptin concentrations and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Med Clin (Barc)*. 2018;150(9):341–344. doi: 10.1016/j.medcli.2017.10.020.
59. Batún-Garrido J.A.J., Salas-Magaña M., Juárez-Rojop I.E. Association between leptin and IL-6 concentrations with cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2018;37(3):631–637. doi: 10.1007/s10067-017-3897-x.
60. Agca R., Heslinga S.C., Rollefstad S., Heslinga M., McInnes I.B., Peters M.J. et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):17–28. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209775.
61. Hollan I., Dessein P.H., Ronda N., Wasko M.C., Svenungsson E., Agewall S. et al. Prevention of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2015;14(10):952–969. doi: 10.1016/j.autrev.2015.06.004.
62. Trukhan D.I. Rational pharmacotherapy in cardiology through the prism of comorbidity and drug safety. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Reference Book of Outpatient Physician*. 2015;(1):26–31. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/physician/physician-01-2015/ratsionalnaya_farmakoterapiya_v_kardiologii_skvoz_prizmu_komorbidnosti_i_lekarstvennoy_bezopasnosti/.
63. Trukhan D.I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs through the prism of comorbidity and drug safety: in focus amtolmetin guatsil. *Consilium Medicum*. 2015;17(2):27–33. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-02-2015/nesteroidnye_protivovospalitelnye_preparaty_skvoz_prizmu_komorbidnosti_i_lekarstvennoy_bezopasnosti/.
64. Leonova M.V. Cardiotoxicity of non-steroid anti-inflammatory drugs. *Consilium Medicum*. 2019;21(10):107–116. (In Russ.) Available at: https://consilium.orscience.ru/archive/2019/vol-21-10-2019/kardiotoksichnost-nesteroidnykh-protivovospalitelnykh-preparatov_63587elemen.
65. Lin T.C., Solomon D.H., Tedeschi S.K., Yoshida K., Kao Yang Y.H. Comparative Risk of Cardiovascular Outcomes Between Topical and Oral Nonselective NSAIDs in Taiwanese Patients With Rheumatoid Arthritis. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(11):e006874. doi: 10.1161/JAHA.117.006874.
66. Grigoriou A., Ibrahim F., Chaabo K., Scott D.L., Steer S., Galloway J. Cardiovascular risk with NSAIDs in rheumatoid arthritis: an analysis using routinely collected data. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(4):763–764. doi: 10.1093/rheumatology/kev386.
67. Zavadovsky B.V., Sivordova L.E. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in chronic inflammatory rheumatic diseases. *Ter Arkh.* 2018;90(8):101–106. (In Russ.) doi: 10.26442/terarkh201808101-106.
68. Sparks J.A. Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med.* 2019;170(1):ITC1–ITC16. doi: 10.7326/AITC201901010.
69. Braun J., Baraliakos X., Westhoff T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk – a matter of indication. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(2):285–288. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.07.012.
70. Rawla P. Cardiac and vascular complications in rheumatoid arthritis. *Rheumatologia*. 2019;57(1):27–36. doi: 10.5114/reum.2019.83236.
71. Dvirnik N., Belley-Cote E.P., Hanif H., Devereaux P.J., Lamy A., Dieleman J.M. et al. Steroids in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2018;120(4):657–667. doi: 10.1016/j.bja.2017.10.025.
72. Rincón del I., Battafarano D.F., Restrepo J.F., Erikson J.M., Escalante A. Glucocorticoid Dose Thresholds Associated With All-Cause and Cardiovascular Mortality in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(2):264–272. doi: 10.1002/art.38210.
73. Wei L., MacDonald T.M., Walker B.R. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2004;141(10):764–770. doi: 10.7326/0003-4819-141-10-20041160-00007.
74. Suissa S., Bernatsky S., Hudson M. Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum.* 2006;55(4):531–536. doi: 10.1002/art.22094.
75. Wolfe F., Michaud K. The risk of myocardial infarction and pharmacologic and nonpharmacologic myocardial infarction predictors in rheumatoid arthritis. A cohort and nested case–control analysis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(9):2612–2621. doi: 10.1002/art.23811.
76. Panoulas V.F., Douglas K.M., Milionis H.J., Stavropoulos-Kalinglou A., Nightingale P., Kita M.D. et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(9):1477–82. doi: 10.1093/rheumatology/kem169.
77. Hafström I., Rohani M., Deneberg S., Wörnert M., Jøgestrand T., Frostegård J. Effects of low-dose prednisolone on endothelial function, atherosclerosis, and traditional risk factors for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis – a randomized study. *J Rheumatol.* 2007;34(9):1810–1816. Available at: https://www.researchgate.net/publication/6143870_.
78. Georgiadis A.N., Papavasiliou E.C., Lourida E.S., Alamanos Y., Kostara C., Tselepis A.D., Drosos A.A. Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment – a prospective, controlled study. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):R82. doi: 10.1186/ar1952.
79. Davis J.M.^{3d}, Maradit Kremers H., Crowson C.S., Nicola P.J., Ballman K.V., Theraune T.M. et al. Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2007;56(3):820–830. doi: 10.1002/art.22418.
80. Naranjo A., Sokka T., Descalzo M.A., Calvo-Alén J., Hørslev-Petersen K., Luukkainen R.K. et al. QUEST-RA Group. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(2):R30. doi: 10.1186/ar2383.

81. Sihnoven S., Korpela M., Mustonen J., Huhtala H., Karstila K., Pasternack A. Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with low-dose oral glucocorticoids. A population-based cohort study. *J Rheumatol*. 2006;33(9):1740–1746. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16881099>.
82. Van Halm V.P., Nurmohamed M.T., Twisk J.W., Dijkman B.A., Voskuyl A.E. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(5):R151. doi: 10.1186/ar2045.
83. Choi H.K., Hernan M.A., Seeger J.D., Robins J.M., Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet*. 2002;359(9313):1173–1177. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08213-2.
84. Salliot C., van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1100–1104. doi: 10.1136/ard.2008.093690.
85. Smolen J.S., Landewé R., Breedveld F.C., Dougados M., Emery P., Gaujoux-Viala C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):964–975. doi: 10.1136/ard.2009.126532.
86. Mori H., Okada Y., Kawaguchi M., Iwata S., Yoshikawa M., Sonoda S. et al. A Study of the Vascular Endothelial Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Rheumatoid Arthritis. *Intern Med*. 2019;58(10):1383–1390. doi: 10.2169/internalmedicine.1564-18.
87. Westlake S.L., Colebatch A.N., Baird J., Kiely P., Quinn M., Choy E. et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(2):295–307. doi: 10.1093/rheumatology/kep366.
88. Micha R., Imamura F., Wyler von Ballmoos M., Solomon D.H., Hernán M.A., Ridker P.M., Mozaffarian D. Systemic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2011;108(9):1362–1370. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.054.
89. Roubille C., Richer V., Starinno T., McCourt C., McFarlane A., Fleming P. et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):480–489. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206624.
90. Mangoni A.A., Tommasi S., Zinellu A., Sotgia S., Bassu S., Piga M. et al. Methotrexate and Vascuoprotection: Mechanistic Insights and Potential Therapeutic Applications in Old Age. *Curr Pharm Des*. 2019;25(39):4175–4184. doi: 10.2174/138161282566619112091700.
91. Bălănescu A.R., Bojinică V.C., Bojinică M., Donisat T., Bălănescu S.M. Cardiovascular effects of methotrexate in immune-mediated inflammatory diseases. *Exp Ther Med*. 2019;17(2):1024–1029. doi: 10.3892/etm.2018.6992.
92. Wallace D.J., Metzger A.L., Stecher V.J., Turnbull B.A., Kern P.A. Cholesterol-lowering effect of hydroxychloroquine in patients with rheumatic disease: reversal of deleterious effects of steroids on lipids. *Am J Med*. 1990;89(3):322–326. doi: 10.1016/0002-9343(90)90345-e.
93. Atzeni F., Turiel M., Caporali R., Cavagna L., Tomasoni L., Sitia S., Sarzi-Puttini P. The effect of pharmacological therapy on the cardiovascular system of patients with systemic rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2010;9(12):835–839. doi: 10.1016/j.autrev.2010.07.018.
94. Shapiro M., Levy Y. The association between hydroxychloroquine treatment and cardiovascular morbidity among rheumatoid arthritis patients. *Oncotarget*. 2017;9(5):6615–6622. doi: 10.18632/oncotarget.23570.
95. Rempnault C., Combe B., Barnette T., Gaujoux-Viala C., Lukas C., Morel J., Hua C. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):98–103. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211836.
96. Morris S.J., Wasko M.C., Antohe J.L., Sartorius J.A., Kirchner H.L., Dancas S., Bili A. Hydroxychloroquine use associated with improvement in lipid profiles in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):530–534. doi: 10.1002/acr.20393.
97. Kerr G., Aujero M., Richards J., Sayles H., Davis L., Cannon G. et al. Associations of Hydroxychloroquine use with lipid profiles in rheumatoid arthritis: pharmacologic implications. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(11):1619–1626. doi: 10.1002/acr.22341.
98. Li C., Wang X.R., Ji H.J., Zhang X.Y., Li X.F., Wang L.Z. et al. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: medications and risk factors in China. *Clin Rheumatol*. 2017;36(5):1023–1029. doi: 10.1007/s10067-017-3596-7.
99. Wasko M.C., Hubert H.B., Lingala V.B., Elliott J.R., Luggen M.E., Fries J.F., Ward M.M. Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA*. 2007;298(2):187–193. doi: 10.1001/jama.298.2.187.
100. Nicolau J., Lequerre T., Bacquet H., Vittecoq O. Rheumatoid arthritis, insulin resistance, and diabetes. *Joint Bone Spine*. 2017;84(4):411–416. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.001.
101. Bili A., Sartorius J., Kirchner H.L., Morris S.J., Ledwith L.J., Antohe J.L. et al. Hydroxychloroquine use and decreased risk of diabetes in rheumatoid arthritis patients. *J Clin Rheumatol*. 2011;17(3):115–120. doi: 10.1097/RHU.0b013e318214b6b5.
102. Hung Y.M., Wang Y.H., Lin L., Wang P.Y.P., Chiou J.Y., Wei J.C. Hydroxychloroquine may be associated with reduced risk of coronary artery diseases in patients with rheumatoid arthritis: A nationwide population-based cohort study. *Int J Clin Pract*. 2018;72(5):e13095. doi: 10.1111/ijcp.13095.
103. Rho Y.H., Oeser A., Chung C.P., Milne G.L., Stein C.M. Drugs used in the treatment of rheumatoid arthritis: relationship between current use and cardiovascular risk factors. *Arch Drug Inf*. 2009;2(2):34–40. doi: 10.1111/j.1753-5174.2009.00019.x.
104. Wasko M.C. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2008;10(5):390–397. doi: 10.1007/s11926-008-0063-0.
105. Tam H.-W., Yeo K.-J., Leong P.-Y., Chen C.H., Li Y.C., Ma C.M. et al. Sulfasalazine might reduce risk of cardiovascular diseases in patients with ankylosing spondylitis: A nationwide population-based retrospective cohort study. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(3):363–370. doi: 10.1111/1756-185X.12986.
106. Vohra K., Krishan P., Varma S., Kalra H.S. Exploring the potential of low-dose sulfasalazine in stable coronary artery disease patients: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2015;1(4):214–216. doi: 10.1093/ehjcvp/pvv021.
107. MacMullan P.A., Madigan A.M., Paul N., Peace A.J., Alagha A., Nolan K.B. et al. Sulfasalazine and its metabolites inhibit platelet function in patients with inflammatory arthritis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(2):447–455. doi: 10.1007/s10067-014-2769-x.
108. Woodworth T.G., den Broeder A.A. Treating to target in established rheumatoid arthritis: Challenges and opportunities in an era of novel targeted therapies and biosimilars. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29(4–5):543–549. doi: 10.1016/j.berrh.2015.10.001.
109. Day A.L., Singh J.A. Cardiovascular Disease Risk in Older Adults and Elderly Patients with Rheumatoid Arthritis: What Role Can Disease-Modifying Antirheumatic Drugs Play in Cardiovascular Risk Reduction? *Drugs Aging*. 2019;36(6):493–510. doi: 10.1007/s40266-019-00653-0.
110. Charles-Schoeman C., Wang X., Lee Y.Y., Shahbazian A., Navarro-Millán I., Yang S. et al. Association of Triple Therapy with Improvement in Cholesterol Profiles over Two-Year Followup in the Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(3):577–586. doi: 10.1002/art.39502.
111. Kisiel B., Kruszczyński R., Juszczyński A., Raczkiewicz A., Bachtá A., Tlustochowicz M. et al. Methotrexate, Cyclosporine A, and Biologics Protect against Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res*. 2015;2015:759610. doi: 10.1155/2015/759610.
112. Van Doornum S., McColl G., Wicks I.P. Tumour necrosis factor antagonists improve disease activity but not arterial stiffness in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(11):1428–1432. doi: 10.1093/rheumatology/kei033.
113. Tikiz H., Arslan O., Pirildar T., Tikiz C., Bayindir P. The effect of anti-tumor necrosis factor (TNF)-alpha therapy with etanercept on endothelial functions in patients with rheumatoid arthritis. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2010;10(2):98–103. doi: 10.5152/akd.2010.031.
114. Gonzalez-Juanatey C., Testa A., Garcia-Castelo A., Garcia-Porrúa C., Llorca J., Gonzalez-Gay M.A. Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-tumor necrosis factor alpha antibody. *Arthritis Rheum*. 2004;51(3):447–450. doi: 10.1002/art.20407.
115. Mäki-Petäjä K.M., Hall F.C., Booth A.D., Wallace S.M., Yasmin, Bearcroft P.W., Harish S. et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Circulation*. 2006;114(11):1185–1192. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.601641.
116. Wong M., Oakley S.P., Young L., Jiang B.Y., Wierzbicki A., Panayi G. et al. Infliximab improves vascular stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(8):1277–1284. doi: 10.1136/ard.2007.086157.
117. Angel K., Provan S.A., Fagerhol M.K., Mowinckel P., Kvien T.K., Atar D. Effect of 1-year anti-TNF-α therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflammatory arthropathies: a controlled study. *Am J Hypertens*. 2012;25(6):644–650. doi: 10.1038/ajh.2012.12.
118. Dulai R., Perry M., Twycross-Lewis R., Morrissey D., Atzeni F., Greenwald S. The effect of tumor necrosis factor-α antagonists on arterial stiffness in rheumatoid arthritis: a literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;42(1):1–8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.02.002.
119. Vlachopoulos C., Gravos A., Georgiopoulos G., Terentes-Printzios D., Ioakeimidis N., Vassilopoulos D. et al. The effect of TNF-α antagonists on aortic stiffness and wave reflections: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(2):515–526. doi: 10.1007/s10067-017-3657-y.
120. Del Porto F., Laganà B., Lai S., Nofroni I., Tinti F., Vitale M. et al. Response to anti-tumor necrosis factor alpha blockade is associated with reduction of carotid intima-media thickness in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(7):1111–1115. doi: 10.1093/rheumatology/kem089.
121. Arida A., Protogerou A.D., Konstantonis G., Fragiadaki K., Kitis G.D., Sfikakis P.P. Atherosclerosis is not accelerated in rheumatoid arthritis of

- low activity or remission, regardless of antirheumatic treatment modalities. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(6):934–939. doi: 10.1093/rheumatology/kew506.
122. Jacobsson L.T., Turesson C., Gulfe A., Kapetanovic M.C., Petersson I.F., Saxne T., Geborek P. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(7):1213–1218. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15996054>.
 123. Dixon W.G., Watson K.D., Lunt M., Hyrich K.L., Silman A.J., Symmons D.P. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthr Rheum*. 2007;56(9):2905–2912. doi: 10.1002/art.22809.
 124. Lee J.L., Sinnathurai P., Buchbinder R., Hill C., Lassere M., March L. Biologics and cardiovascular events in inflammatory arthritis: a prospective national cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):171. doi: 10.1186/s13075-018-1669-x.
 125. Low A.S.L., Symmons D.P.M., Lunt M., Mercer L.K., Gale C.P., Watson K.D. et al. Relationship between exposure to tumour necrosis factor inhibitor therapy and incidence and severity of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(4):654–660. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209784.
 126. Di Micco P., Ferrazzi P., Librè L., Mendolicchio L., Quaglia I., De Marco M. et al. Intima-media thickness evolution after treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Gen Med*. 2009;2:141–144. doi: 10.2147/ijgm.s5178.
 127. Lazzerini P.E., Acampa M., Hammoud M., Maffei S., Capecchi P.L., Selvi E. et al. Arrhythmic risk during acute infusion of infliximab: a prospective, single-blind, placebo-controlled, crossover study in patients with chronic arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(10):1958–1965. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18709695>.
 128. Chung E.S., Packer M., Lo K.H., Fasanmade A.A., Willerson J.T. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003;107(25):3133–3140. doi: 10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2.
 129. Widdifield J., Bernatsky S., Paterson J.M., Thorne J.C., Cividino A., Pope J. et al. Quality care in seniors with new-onset rheumatoid arthritis: a Canadian perspective. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(1):53–57. doi: 10.1002/acr.20304.
 130. Singh J.A., Furst D.E., Bharat A., Curtis J.R., Kavanaugh A.F., Kremer J.M. et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(5):625–639. doi: 10.1002/acr.21641.
 131. Hassan S., Feld J., Cohen S., Zisman D. The effect of biologic therapy on the lipid profile of rheumatoid arthritis (ra), psoriatic arthritis (psa) and ankylosing spondylitis (as) patients. *Harefuah*. 2017;156(7):446–450. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28786273>.
 132. Virone A., Bastard J.P., Fellahi S., Capeau J., Rouanet S., Sibilia J. et al. Comparative effect of tumour necrosis factor inhibitors versus other biological agents on cardiovascular risk-associated biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2019;5(2):e000897. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000897.
 133. Castañeda S., Remuzgo-Martínez S., López-Mejías R., Genre F., Calvo-Alén J., Llorente I. et al. Rapid beneficial effect of the IL-6 receptor blockade on insulin resistance and insulin sensitivity in non-diabetic patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(3):465–473. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30418124>.
 134. Provan S.A., Berg I.J., Hammer H.B., Mathiessen A., Kvien T.K., Semb A.G. The Impact of Newer Biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs on Cardiovascular Risk Factors: A 12-Month Longitudinal Study in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Rituximab, Abatacept and Tocilizumab. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130709. doi: 10.1371/journal.pone.0130709.
 135. Castagné B., Viprey M., Martin J., Schott A.M., Cucherat M., Soubrier M. Cardiovascular safety of tocilizumab: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(8):e0220178. doi: 10.1371/journal.pone.0220178.
 136. Ursini F., Ruscitti P., Caio G.P.I., Manfredini R., Giacomelli R., De Giorgio R. The effect of non-TNF-targeted biologics on vascular dysfunction in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Autoimmun Rev*. 2019;18(5):501–509. doi: 10.1016/j.autrev.2019.03.008.
 137. Cañete J.D., Hernández M.V., Sanmarti R. Safety profile of biological therapies for treating rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(9):1089–1103. doi: 10.1080/14712598.2017.1346078.
 138. Fragoulis G.E., Panayotidis I., Nikiphorou E. Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis and Mechanistic Links: From Pathophysiology to Treatment. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(5):431–446. doi: 10.2174/157016117666190619143842.
 139. Reiss A.B., Silverman A., Khalfan M., Vernice N.A., Kasselman L.J., Carsons S.E., De Leon J. Accelerated Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis: Mechanisms and Treatment. *Curr Pharm Des*. 2019;25(9):969–986. doi: 10.2174/1381612825666190430113212.
 140. Trukhan D.I., Ivanova D.S., Belus K.D. Rheumatoid arthritis and traditional cardiovascular risk factors: actual aspects of real clinical practice. *Consilium Medicum*. 2020;22(1):19–25. doi: 10.26442/20751753.2020.1.200052.

Информация об авторах:

Трухан Дмитрий Иванович, д.м.н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Иванова Дарья Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: darja.ordinator@mail.ru

Белус Кристина Дмитриевна, студентка 6-го курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: 15krestik1995@gmail.com

Information about the authors:

Dmitry I. Trukhan, Dmitriy I. Trukhan, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of Chair for Internal Diseases and Outpatient Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Omsk State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Darja S. Ivanova, Cand. of Sci. (Med.), assistant professor of the Chair of polyclinic therapy and internal diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Omsk State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; e-mail: darja.ordinator@mail.ru

Kristina D. Belus, 6th year student of medical faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Omsk State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; e-mail: 15krestik1995@gmail.com

Миофасциальный болевой синдром: факторы риска, диагностика и локальная терапия

В.В. Цурко^{1,2✉}, ORCID: 0000-0001-8040-3704, e-mail: vvturko@mail.ru

Е.О. Самохина¹, e-mail: elenasamokhina@mail.ru

Н.В. Малышева², ORCID: 0000-0002-3216-9412, e-mail: Malyshevan@inbox.ru

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

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

Резюме

Одной из главных причин обращения за медицинской помощью является миофасциальный синдром (МФС), проявляющийся локальным воспалением с элементами дегенеративных изменений в пораженной ткани, болью и мышечным спазмом за счет дисфункциональных нарушений в ноцицептивной системе, что приводит к снижению качества жизни. В настоящем обзоре подробно обсуждается этиопатогенез с учетом факторов, предрасполагающих к развитию МФС, которые подразделяются на анатомические, эргономические, медицинские и психосоциальные, а также приводятся диагностические критерии болевого МФС, включающие пять больших и три малых критерия, необходимых для постановки диагноза. Во второй части обзора рассмотрены показания, эффективность, безопасность и преимущества топических форм нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые оказывают умеренное влияние на боль, но обладают гораздо лучшим профилем безопасности из-за снижения системной абсорбции. Применение топических препаратов позволяет создать эффективную концентрацию препарата непосредственно в очаге поражения и избежать нежелательного системного воздействия. Эксперты настоятельно рекомендуют назначать преимущественно топические, а не пероральные, НПВП пациентам в возрасте 65 лет и старше, имеющим сопутствующую сердечно-сосудистую и почечную патологию, а также заболевания желудочно-кишечного тракта. Более подробно в обзоре рассматриваются топические формы диклофенака, которые отличаются максимальной степенью трансдермальной пенетрации по сравнению с другими НПВП и эффектом медленного высвобождения активного вещества в окружающие ткани.

Ключевые слова: миофасциальный синдром, хроническая боль, нестероидные противовоспалительные препараты, локальная терапия, топические формы НПВП, диклофенак

Для цитирования: Цурко В.В., Самохина Е.О., Малышева Н.В. Миофасциальный болевой синдром: факторы риска, диагностика и локальная терапия. *Медицинский совет*. 2020;(11):45–52. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-45-52.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Myofascial pain syndrome: risk factors, diagnosis and local therapy

Vladimir V. Tsurko^{1,2✉}, ORCID: 0000-0001-8040-3704, e-mail: vvturko@mail.ru

Elena O. Samokhina¹, e-mail: elenasamokhina@mail.ru

Natalia V. Malysheva², ORCID: 0000-0002-3216-9412, e-mail: Malyshevan@inbox.ru

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

One of the main reasons for seeking medical help is myofascial syndrome (MFS), which is manifested by local inflammation with elements of degenerative changes in the affected tissue, pain and muscle spasm due to dysfunctional disorders in the nociceptive system and a decrease in the quality of life. This review discusses etiopathogenesis in detail, taking into account the factors predisposing to the development of MFS, which are divided into anatomical, ergonomic, medical and psychosocial, and also provides diagnostic criteria for pain MFS, including 5 large and 3 small criteria necessary for diagnosis. The second part of the review examines the indications, efficacy, safety, and benefits of topical forms of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which have a moderate effect on pain, but have a much better safety profile due to reduced systemic absorption. The use of topical drugs allows you to create an effective concentration of the drug directly in the lesion and avoid undesirable systemic effects. Experts strongly recommend prescribing primarily topical, rather than oral, NSAIDs to patients aged 65 years and older who have concomitant cardiovascular and renal pathology, as well as diseases of the gastrointestinal tract. In more detail, the review examines topical forms of diclofenac, which differ in the maximum degree of transdermal penetration compared to other NSAIDs and the effect of slow release of the active substance into the surrounding tissues.

Keywords: myofascial syndrome, chronic pain, non-steroidal anti-inflammatory drugs, local therapy, diclofenac

For citation: Tsurko V.V., Samokhina E.O., Malysheva N.V. Myofascial pain syndrome: risk factors, diagnosis and local therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(11):45–52. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-45-52.

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

ВВЕДЕНИЕ

Миофасциальный синдром (МФС) – хроническое состояние, которое характеризуется изменением структуры и функций мышечно-связочного аппарата с развитием миозита и болевого синдрома, как правило, на фоне спазма мышц ишемического генеза, с формированием локальных болезненных мышечных уплотнений – триггерных точек (ТТ) – и ограниченной подвижностью, снижением качества жизни, а в части случаев, при далеко зашедшем процессе, присоединением депрессии [1]. В клинической практике существуют другие названия этой патологии: мышечный ревматизм, миофасцит, мио-гелез, миозит или фибромиозит и др. [2].

МФС относится к невертеброгенному по своему дебюту, выявляется более чем у половины пациентов молодого и среднего возраста, не имеется четких данных о распространенности у пожилых [3–5]. Число пациентов с МФС, по оценке экспертов, за последние годы увеличилось на 45% и, как ожидается, продолжит расти с увеличением эндокринных заболеваний, ожирения, малоподвижным образом жизни и старением населения [6, 7].

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Основным проявлением МФС является боль, патогенез его сложен и не может объясняться только воспалением. Повреждение сухожилий и мышц приводит к воспалительному ответу, но реакция ограничена во времени и достигает максимума в первые 3–7 дней, затем ее интенсивность значительно снижается, но выраженность на ранней стадии повреждения имеет значение для прогрессирования патологического процесса. При этом неоднократная чрезмерная физическая нагрузка в период восстановления может нарушать процесс структурно-биологического восстановления и способствует дальнейшему повреждению сухожилий и мышц и распространению процесса [8].

Сухожилия, связки, мышцы, синовиальные сумки, влагалища, фиброзные каналы и другие подобные структуры наиболее часто подвержены воспалительно-дегенеративному процессу и являются источником боли [9]. Основной механизм их повреждения – силовая микротравматизация и хроническая перегрузка и даже разрывы у лиц физического труда, спортсменов и стереотипные статические нагрузки у лиц офисных профессий. Запускаются дисфункциональные локальные нарушения кровотока, которые проявляются артериолоспазмом, расширением венул и их стазом, что повторно приводит или усиливает уже имеющиеся микроповреждения мышц и фасций. Основные провоспалительные медиаторы: брадикинин, серотонин, гистамин и другие активируют болевые рецепторы, а простагландины, субстанция Р и другие включают спящие (эбурнирующие) ноцицепторы, что, в свою очередь, инициирует следующий патобиологический этап болезни, а именно рефлекторное сокращение мышечной ткани и высвобождение внутриклеточного кальция, концентрация которого резко повышается в энтезисах, то есть в местах прикрепления фиброзной капсулы мышцы к кости [10].

Последние клинко-экспериментальные работы показали, что ключевым моментом формирования болевого синдрома является поведение теноцитов, которые в ответ на механический стресс, сопровождающийся микротравмой коллагеновых волокон, экспрессируют циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) и синтезируют простагландин (ПГ) E₂, вызывая в область повреждения миграцию макрофагов, лимфоцитов и тучных клеток, в которых активируются и выделяются провоспалительные цитокины. Отмечено, что моноциты, необходимые для регуляции иммунных реакций, были активнее и сильнее способствовали воспалению у женщин, чем у мужчин [11].

В ткани поврежденного или стрессового сухожилия определяется значительное повышение концентрации интерлейкина (ИЛ) 6, 15 и 18. Разрыв и/или некроз отдельных коллагеновых волокон запускает интенсивный катаболизм коллагеновых волокон, что подтверждается повышением концентрации в крови такого биомаркера, как С-концевой телопептид. Трансформирующий фактор роста β вызывает переход теноцитов и фибробластов в миофибробласты, которые синтезируют преимущественно неорганизованные массы коллагена, которые не способствуют полноценному восстановлению структуры сухожилия и участвуют в формировании фиброза. Влиянию неблагоприятных факторов на фоне выраженного МФС могут быть подвержены и места прикрепления сухожилий к кости, и участки, где они огибают костные выступы, на которых, как правило, присутствуют синовиальные сумки. У человека около 120 сумок: подкожные, подфасциальные, подмышечные, подсухожильные – это уплощенные полости с синовиальной жидкостью, в которых сухожилие испытывает максимальную нагрузку, вследствие чего повреждаются коллагеновые волокна, что проявляется бурситом и/или энтезисом [12, 13].

Затянувшийся острый тендинит на фоне ишемии ткани, особенно у лиц пожилого возраста, часто переходит в хронический, включающий пролиферацию сосудов, асептический некроз, гибель теноцитов и дегенеративные изменения клеточного матрикса. Стойкая ишемия приводит к выработке сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), стимулирующего неоангиогенез: в пораженную область прорастают новообразованные немиелинизированные тонкие нервные волокна, и поврежденный участок сухожилия становится более чувствительным к боли. Дисфункция ноцицептивной системы, включающая центральную сенситизацию, способствует дальнейшей хронизации процесса и сохранению стойкого болевого синдрома на протяжении многих месяцев [14].

К факторам, предрасполагающим к развитию МФС, относятся:

■ *анатомические*: анатомическая и функциональная разница в длине ног, асимметрия таза, сколиоз, импичмент-синдром плеча, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава;

■ *эргономические*, обусловленные нарушением осанки и стереотипной нагрузкой на суставной и мышечный аппарат;

■ **медицинские:** а) в которых играет роль дефицит магния, калия, кальция, витаминов группы В, С, D, а также железа, фолиевой кислоты, эстрогенов и тестостерона; б) нейропатия сдавления, радикулопатия, поясничный стеноз, компрессионный синдром верхней апертуры грудной клетки, дисфункция крестцово-подвздошных сочленений и сакроилиит; в) наличие хронических очагов инфекции, в том числе проктит, сигмоидит, некоторые гинекологические болезни, в том числе эндометриоз и рак шейки матки, синдром нейрогенного мочевого пузыря, кишечные болезни, гипотиреоз, рассеянный склероз; г) лекарственные: длительный прием статинов, снотворных, наркотических препаратов и др.; д) пищевые: пуриновые алкалоиды (например, кофеин) и др.;

■ **психосоциальные:** длительное нарушение сна, депрессия, психосоматические болезни, хроническая боль и тревога, длительная сменная работа, в том числе в ночное время суток [15, 16].

ДИАГНОСТИКА МФС

МФС часто не диагностируется, и это связано с тем, что многие врачи не считают его самостоятельным и плохо знают.

Диагностические критерии болевого МФС D. Simons [17]:
I. Большие критерии (необходимо наличие всех пяти критериев):

- 1) жалобы на локальную или регионарную боль;
- 2) ограничение объема движений;
- 3) пальпируемый «тугой» тж в пораженной мышце;
- 4) участок повышенной чувствительности в пределах «тугого» тжа (триггерная точка – ТТ);
- 5) характерная для данной пораженной мышцы зона отраженной боли.

II. Малые критерии (необходимо наличие одного из трех критериев):

- 1) воспроизводимость боли при стимуляции;
- 2) вздрагивание при пальпации ТТ пораженной мышцы (симптом «прыжка»);
- 3) уменьшение боли при растяжении пораженной мышцы.

Существенную роль в развитии МФС играют врожденные особенности опорно-двигательного аппарата: асимметрия длины ног или высоты седалищных бугров, люмбализация или сакрализация позвонков, спондилолиз, гипермобильность суставов, плоскостопие и др. Этому может способствовать острое растяжение мышц при выполнении неподготовленного движения, избыточная мышечная нагрузка, повторная травма, воздействие чрезмерно высокой или низкой температуры. Изменение двигательного и статического стереотипа часто приводит к формированию патологического состояния, которое рассматривается как компьютер-ассоциированное. В первую очередь это МФС мышц головы, шеи, плечевого пояса вследствие длительного пребывания в неудобной позе, туннельный синдром области запястья как результат постоянной работы с манипулятором.

При ходьбе первыми в работу включаются мышцы спины, ног и поперечные мышцы живота, а затем брюш-

ные мышцы, которые распределяют нагрузку и стабилизируют расположение внутренних органов в брюшной полости, они также поддерживаются своими собственными связками. При патологии сухожильно-связочного аппарата расположенные рядом мышцы практически всегда реагируют тонической рефлекторной реакцией, а при длительном стойком возбуждении нервных центров и мышечной ткани они сами становятся источником боли. Во многих случаях мышцы могут страдать и первично. Избыточное напряжение ряда мышечных групп или снижение их силы и массы может приводить к дисфункции сухожильно-связочного аппарата с формированием стойкого МФС [18; 19, с. 14]. Перегрузка и растяжение нетренированных мышц, сдавление и ушиб, наблюдаемые при выполнении «неподготовленного» движения, с последующим мышечным спазмом при внезапном неудачном повороте, особенно скручивания во время выполнения физических упражнений, резком ускорении при плавании и случайном прыжке, пагубно сказываются на мышцах и являются частой причиной МФС. Слабый мышечный корсет является одним из серьезных предрасполагающих факторов МФС. Прямой ушиб мышц у пожилых, в том числе при падении с высоты собственного роста, может активировать триггеры, которые остаются в том же активном состоянии после обратного развития гематомы. Сдавление мышц ремнями рюкзака и тяжестью сумки, ремнем, туго застегнутым на талии, бандажами, корсетами, тяжелым пальто также может активировать ТТ.

Охлаждение или резкие перепады температуры в сочетании с мышечной перегрузкой – один из важных и часто встречающихся провоцирующих факторов, особенно у пожилых пациентов, когда охлаждаются уставшие, напряженные мышцы со сниженным порогом к охлаждению. Температурные сигналы проводятся по путям, параллельным тем, которые проводят болевые сигналы. Температурные рецепторы практически всегда реагируют на изменения температуры и стимулируются изменениями скорости их метаболизма. На поверхности тела холодовых рецепторов фактически в 10 раз больше, чем тепловых. Этиологическим фактором МФС, возможно, является работа мышц в условиях энергетического дефицита, связанного со сдавлением сосудов мышц в результате их сокращения и последующей нарастающей ишемией мышечной ткани.

Наиболее признанной концепцией МФС является теория локального «энергетического кризиса» [20]. Распределение ТТ в мышце определяется расположением ноцицепторов, которые формируют множественные локусы сенситизации. Особое значение как фактору МФС уделяется длительной иммобилизации конечностей после переломов, особенно при остеопорозе у пожилых пациентов. После снятия фиксирующего приспособления формируется неправильная осанка, что приводит к грубому нарушению стереотипа движения, появлению выраженной асимметрии тела и требует длительной, регулярной и комплексной реабилитации, включающей как лечебную физкультуру, так и растяжение (пилатес) пораженных мышечных сегментов и участков, примыкающих к ним.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА МФС

Функциональные нарушения двигательной сферы отражают как местные процессы, так и воспалительно-дегенеративные изменения, связанные с дисметаболическими и аутоиммунными изменениями, с нарушением иннервации тканей и другими подобными состояниями. Локальная боль не всегда точно отражает МФС, важным моментом являются ТТ, расположенные в мышцах. Воздействие на них, с одной стороны, помогает диагностике синдрома, с другой, является основной задачей локальной терапии. Как было отмечено выше, выраженность воспалительной реакции на ранней стадии повреждения имеет значение для прогрессирования патологического процесса, а неоднократная чрезмерная физическая нагрузка в период восстановления может нарушать процесс структурно-биологического восстановления мышц и способствует дальнейшему повреждению [8, 12].

В части случаев включается саморегуляция – защитный механизм репарации: возрастает экспрессия генов коллагена I и III типов, которая, как правило, сохраняется в течение первых трех суток. В молодом и среднем возрасте саморегуляция полностью восстанавливает структуру и функцию поврежденных периапартулярных тканей. У лиц пожилого возраста, как правило, этот механизм защиты часто не срабатывает, в очаге поражения происходит дистрофия с выраженной конечной атрофией всего мышечно-сухожильного комплекса, склерозирование, возможно, кальциноз и, как исход, значительное нарушение функции суставов.

МФС заставляет врача подумать о соматической патологии. Болезни внутренних органов и суставов – одна из частых причин МФС. Болевой импульс при любой соматической патологии способен вызвать напряжение соответствующих мышц вокруг больного органа или в зонах Захарьина – Гедда. Стенокардия напряжения или острый инфаркт миокарда сопровождаются МФС в лестничных мышцах, то есть боль определяется в верхней части спины. При гинекологической патологии хроническая боль в мышцах тазового дна ощущается не только внизу живота, но и в пояснице, области крестца. МФС часто затрудняют диагностику и приводят к врачебным ошибкам [21].

Обследование пациента с МФС позволяет часто выявить связь болевого синдрома с травмой или повторяющимися нагрузочными движениями в пораженной анатомической области. Также МФС входит в состав патологии опорно-двигательного аппарата. Боль в таком случае носит типично воспалительный характер; обычно она существенно уменьшается или вовсе исчезает в состоянии покоя. Однако повторная нагрузка практически всегда провоцирует и усиливает ее, причем это реакция на совершенно определенное движение, связанное с напряжением пораженных мышц, спазмом сухожилий и ограничением движений за счет патологического изменения, в том числе в области синовиальных образований [7].

Врач уже при первом визите пациента определяет асимметрию за счет значимой разницы в длине ног или размера тазового кольца, деформации стоп, выраженного

плоскостопия, аномалии II плюсневой кости в форме как ее удлинения, так и укорочения. Неправильная осанка приводит к грубому нарушению стереотипа движения при ходьбе: фиксированное опущенное плечо на стороне короткой ноги и S-образный позвоночник, значительные двухсторонние дистрофические изменения в квадратной мышце спины, лестничных, трапецевидных, грудных, ключично-сосцевидных и мышцах, поднимающих лопатку [2]. Большой жалует на боль в нижней части спины или шее, верхнем квадранте спины, в надплечье. МФС у лиц пожилого возраста часто приобретает хроническое течение и приводит к постоянному напряжению мышц спины, верхних и нижних конечностей, перераспределяет нагрузку весом на нагрузочные суставы, что быстро приводит к саркопении и может значительно снижать качество жизни [21].

Объективное исследование врачом – основа диагностики поражения околоуставных мягких тканей с характерным наличием локального болезненного уплотнения и отека околоуставных тканей. Боль может существенно уменьшаться или полностью проходить при пассивном движении расслабленной конечности пациента, производимом врачом. Дегенеративные изменения в сухожильно-связочном аппарате или околоуставных мягких тканях, как правило, развиваются параллельно с дистрофическим процессом в суставах, в том числе и в фасеточных, и в межпозвонковых дисках. Развиваются однотипные изменения, включающие фиброз капсулы, кальцифицирующие и оссифицирующие тендиниты, в основе которых лежат дисметаболические, нейродистрофические, иммунные и другие нарушения. Врачу общей практики чаще всего приходится иметь дело с мышечно-сухожильным дегенеративно-дистрофическим периапартитом, поражением сухожилий в месте прикрепления их к надкостнице суставного конца – тендопериоститом, при котором в патологический процесс нередко вовлекается подсухожильная синовиальная сумка (тендобурсит). В ряде случаев наблюдается изолированный бурсит и поражение средней части сухожилия или места перехода его в мышцу (миотендинит). Тендинит часто сочетается с воспалением сухожильного влагалища (теносиновит или тендовагинит). Дегенеративно-дистрофический процесс может поражать внесуставные связки (лигаментит), фасции (фасцит), ладонный или подошвенный апоневроз (апоневрозит) как с острым, так и хроническим болевым синдромом [22, 23]. Течение энтезопатии при сохранении серьезных нагрузок осложняется частичным надрывом, нередко разрывом пораженного сухожилия [24]. Воспаленное сухожилие теряет фибриллярную структуру, утолщается, в далеко зашедших случаях могут происходить периостальные изменения вплоть до образования остеофитов или наоборот – до костной эрозии, что визуализируется УЗИ и/или рентгенографией [25].

Врач обращает внимание на следующие клинические особенности (при этом необязательно сочетание всех перечисленных проявлений): как развивалась болезнь и основной симптом ее проявления – боль; связана ли она с чрезмерной физической нагрузкой, длительным охлаждением

дением мышцы. В пожилом возрасте характерно наличие у одного пациента двух и более патологических процессов, каждый из которых может приводить к боли в области спины и нижних конечностях. Поэтому у данной категории больных необходимо в первую очередь исключить вторичный характер болевого синдрома, который нередко может быть единственным проявлением многих заболеваний, сопровождающихся отраженной болью. Наибольшая часть болевых эпизодов в этом возрасте обусловлена мышечно-связочной дисфункцией, несколько реже – дегенеративным поражением позвоночника [26].

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ МФС

Ведение больного с МФС – сложная задача, включающая воздействия для устранения боли, улучшения трофики ткани и формирования у пациента правильного двигательного стереотипа с привлечением специалистов, обеспечивающих достижение положительного результата, в том числе и улучшение качества жизни.

Обязательным условием эффективного лечения при МФС является ограничение или значительное уменьшение нагрузки на пораженную зону, зависящее от выраженности боли и локализации пораженного очага, то есть создание покоя пораженной мышце. Эра поверхностных тепловых процедур канула в историю, настоятельно рекомендуется локальный холод, особенно в первые двое суток. С учетом этого пациентам рекомендованы образовательные программы, использующие пассивное растяжение мышц, распыление хладагента над областью ТТ и зоной отраженной боли и последующая компрессия ТТ (сдавление кончиками пальцев в течение 1 мин с постепенным увеличением силы давления до инактивации этих точек). Важное место отводится постизометрической релаксации, то есть расслаблению мышцы после ее волевого напряжения и выполнению упражнений на последующее ее растяжение. С уменьшением периода острой боли рекомендуется подключать гимнастику на фоне применяемых обезболивающих препаратов, в том числе в качестве препаратов первой линии – нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Основным механизмом действия НПВП как при системном, так и локальном применении является уменьшение выработки ПГ за счет подавления активности фермента циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), который представляет собой один из ключевых провоспалительных факторов развития воспаления.

Поэтому целевыми зонами для локальных форм НПВП являются очаги воспаления, которые формируются при заболевании в околосуставных мягких тканях, в которых повышена экспрессия ИЛ-1 и ФНО- α , опосредующих повышение активности ЦОГ и увеличение выработки ПГ, ответственных за сенситизацию болевых ноцицепторов и противогипералгезию, обусловленную глицинэргической гиперполяризацией постсинаптических болевых нейронов. Достаточный эффект при слабой или умеренной боли, а это примерно до 55–60% случаев миофасциальной патологии, может быть получен при назначении НПВП в виде мазевых аппликаций, которые наносятся на

кожу в непосредственной близости от пораженных структур, что позволяет создавать эффективную концентрацию препарата в патологическом очаге, не прибегая к системному введению, сопряженному с риском развития нежелательных явлений.

S. Gupta et al. одни из первых изучали действие локальных аппликаций различных НПВП на моделях острого и хронического воспаления у крыс. Гель, содержащий 50 мг нимесулида или диклофенака, наносили на кожу за 1 ч или непосредственно перед введением каррагинина или формалина как активных раздражителей. Животным с адьювантным артритом проводилась локальная аппликация геля, содержащего 50 мг: 1-й группе животных наносили гель нимесулида, 2-й – диклофенака, 3-й – пироксикама ежедневно в течение 14 дней. При остром воспалении нимесулид и диклофенак не различались между собой по эффективности на каррагиениновой модели [27]. Локальное применение НПВП, помимо противовоспалительного действия, обеспечивало и отчетливый обезболивающий эффект.

S. Sengupta et al. оценивали анальгетический эффект локальных аппликаций нимесулида, диклофенака, пироксикама и плацебо у здоровых добровольцев. Болевой раздражитель применялся до и через 15, 30, 60, 120 и 240 мин после нанесения препарата на кожу предплечья. Боль оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Диклофенак, нимесулид и пироксикам более эффективно уменьшал боль, чем плацебо. Максимальный эффект наступал через 120 мин после аппликации [28]. Прежде чем нанесенный на кожу препарат достигнет целевой зоны в мягких тканях и попадет в системную циркуляцию, он должен преодолеть эпидермис, базальную мембрану и дерму. Лишь после этого он может накапливаться в очаге поражения и поступать в кровоток. Роговой слой эпидермиса в целом отличается липофильностью, и через него лучше проникают липофильные неионизированные формы препаратов [29]. В эпидермисе преобладает водная среда, поэтому для оптимального прохождения через оба слоя препарат должен обладать как гидрофильными, так и гидрофобными свойствами. Высокогидрофильные и высокогидрофобные соединения без соответствующей оптимизации абсорбируются плохо. НПВП в основном представляют собой липофильные соединения [30]. Они являются слабыми кислотами и при физиологических значениях pH ионизированы более чем на 99%. Системная концентрация НПВП при наружном применении минимальна и не создает реальной угрозы для больного.

Фармакокинетика этих препаратов также зависит от используемой лекарственной формы, которая во многом определяет абсорбцию и транспорт через кожу. Различия между отдельными препаратами могут быть связаны с их типом (раствор, гель, крем, пластырь), использованием различных солей одной и той же молекулы (например, диклофенак натрия и диклофенак калия), особенностями носителя (использование липидных эмульсий или твердых наночастиц), а также методами повышения проницаемости, к которым относятся применение химических реактивов, повышающих проницаемость, таких как мен-

тол, или физических факторов – тепловые процедуры или электропроцедуры (ионофорез), ультразвук (фонофорез). В эксперименте ментол обеспечивал дозозависимое увеличение проникновения НПВП через кожу.

Применение особых носителей НПВП в форме микрочастиц и наночастиц также может существенно повлиять на фармакокинетику. Такие носители значительно увеличивают продолжительность пребывания препарата в коже, что может способствовать более эффективному воздействию на расположенные в данной области мягкие ткани, в том числе и на синовиальные ткани [31, 32]. Препараты, изготовленные с помощью трансферсомной технологии, способны обеспечивать более эффективный транспорт НПВП в мягкие ткани, в том числе и в мышцы, чем стандартные формы. Локальные аппликации НПВП могут обеспечивать высокую концентрацию препарата в коже, в подкожных структурах, мышцах, синовиальной оболочке и синовиальной жидкости, тогда как его уровень в плазме составляет менее 10% от тех значений, которые отмечаются после перорального приема. Среди всех популярных на сегодняшний день НПВП диклофенак имеет максимальный противовоспалительный потенциал, который выражается индексом IC_{50} – расчетным значением способности ингибировать 50% ЦОГ-2 in vitro [33].

Важным свойством Вольтарен Эмульгеля является более высокая степень трансдермальной пенетрации по сравнению с другими НПВП (значительно превосходит таковую для более концентрированного препарата в форме обычного геля [34]), медленное высвобождение

активного вещества в окружающие ткани, при этом глубина проникновения 4–12 мм (зависит от лекарственной формы) и крайне низкая концентрация в системном кровотоке. Было показано, что содержание диклофенака после применения Вольтарен Эмульгеля в синовиальной жидкости составило 119–3320 нг/мг; в синовиальной ткани сустава – 131–1740 нг/мл; в плазме крови – 6–52 нг/мл; а уровень активного вещества в воспаленных тканях в 20 раз превышал его уровень в плазме крови [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НПВП для топического применения в настоящее время играют важную роль как в самостоятельном, так и в комплексном лечении миофасциального болевого синдрома. Локальная противовоспалительная терапия создает эффективную концентрацию препарата непосредственно в очаге поражения, избегая при этом нежелательного системного воздействия, что может способствовать существенному снижению риска побочных реакций.

К числу эффективных и безопасных средств для локальной терапии относятся препараты, содержащие диклофенак, в частности Вольтарен® Эмульгель 1% и 2% 12 часов. Результаты клинических исследований указывают на целесообразность его использования при МФС.

Поступила / Received 10.06.2020
Поступила после рецензирования / Revised 27.06.2020
Принята в печать / Accepted 29.06.2020

Список литературы

- Kannus P. Structure of the tendon connective tissue. *Scand J Med Sci Sports*. 2000;10(6):312–320. doi: 10.1034/j.1600-0838.2000.010006312.x.
- Вознесенская Т.Г. Боли в спине и конечностях. В: Голубев В.Л. (ред.) *Болевые синдромы в неврологической практике*. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2010, с. 202–249.
- Симонс Д.Г., Тревелл Дж.Г., Симонс Л.С. *Миофасциальные боли и дисфункции: Руководство по триггерным точкам*. М.: Медицина; 2005. Т. I, II.
- Gagliese L., Melzack R. Pain in the elderly. In: McMahon S.B., Koltzenburg M. (eds) *Textbook of Pain*. 5th ed. London: Elsevier Churchill Livingstone; 2006, pp. 1169–1179.
- Цурко В.В., Малышева Н.В., Шавловская О.А. Миофасциальный болевой синдром. Локальная терапия нажатием. *Практикующий врач сегодня*. 2016;(4):49–55. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27602160>.
- Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M., Lozano R., Michaud C., Ezzati M. et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2163–2196. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
- Каратеев А.Е., Лиля А.М., Загородний Н.В., Погожева Е.Ю. Поражение околосуставных мягких тканей в реальной клинической практике: частота, характер, эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов. *Терапевтический архив*. 2019;91(12):21–28. doi: 10.26442/00403660.2019.12.000377.
- Miller B.F., Olesen J.L., Hansen M., Dossing S., Grameri R.M., Welling R.J. et al. Coordinated collagen and muscle protein synthesis in human patella tendon and quadriceps muscle after exercise. *J Physiol*. 2005;567(3):1021–1033. doi: 10.1113/jphysiol.2005.093690.
- Magnusson S.P., Langberg H., Kjaer M. The pathogenesis of tendinopathy: balancing the response to loading. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(5):262–268. doi: 10.1038/nrrheum.2010.43.
- Фергюсон Л.У., Гервин Р. *Лечение миофасциальной боли: клиническое руководство*. М.: МЕДпресс-информ; 2008. 542 с.
- Loukov D., Karampatos S., Maly M.R., Bowdish D.M.E. Monocyte activation is elevated in women with knee-osteoarthritis and associated with inflammation, BMI and pain. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2018;26(2):255–263. doi: 10.1016/j.joca.2017.10.018.
- Millar N.L., Hueber A.J., Reilly J.H., Xu Y.H., Fazzi U., Murrell G.A., McInnes I.B. Inflammation is present in early human tendinopathy. *Am J Sports Med*. 2010;38(10):2085–2091. doi: 10.1177/0363546510372613.
- Voloshin I., Gelinas J., Maloney M.D., O'Keefe R.J., Bigliani L.U., Blaine T.A. Proinflammatory cytokines and metalloproteases are expressed in the subacromial bursa in patients with rotator cuff disease. *Arthroscopy*. 2005;21(9):1076.e1–1076.e9. doi: 10.1016/j.arthro.2005.05.017.
- Pufe T., Petersen W.J., Mentlein R., Tillmann B.N. The role of vasculature and angiogenesis for the pathogenesis of degenerative tendons disease. *Scand J Med Sci Sports*. 2005;15(4):211–222. doi: 10.1111/j.1600-0838.2005.00465.x.
- Alvarez D.J., Rockwell P.G. Trigger points: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2002;65(4):653–660. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11871683/>.
- Simons D.G. New views of myofascial trigger points: etiology and diagnosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89(1):157–159. doi: 10.1016/j.apmr.2007.11.016.
- Simons D.G. Myofascial Pain Syndromes – Trigger Points. *J Musculoskeletal Pain*. 2003;11(3):47–55. doi: 10.1300/J094v11n03_06.
- Шаров М.Н., Фищенко О.Н. Эффективность применения ксефокама при цервикокраниалгии. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;(32):18–22. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21405692>.
- Касаткин Д.С., Иванова Н.И. Миофасциальные «Компьютерассоциированные» синдромы. *Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2012;(1):40–44. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21369780>.
- Truchon M., Fillion L. Biopsychosocial determinants of chronic disability and low back pain: a review. *J Occup Rehabil*. 2000;(10):117–142. doi: 10.1023/A:1009452019715.
- Makris U.E., Abrams R.C., Gurland B., Reid M.C. Management of persistent pain in the older patient: a clinical review. *JAMA*. 2014;312(8):825–836. doi: 10.1001/jama.2014.9405.
- Данилов А.Б. Биологические и патологические аспекты боли. В: Голубев В.Л. (ред.) *Болевые синдромы в неврологической практике*. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2010, с. 20–32.

23. Turk D.C., Flor H. The cognitive-behavioral approach to pain management. In: McMahon S.B., Koltzenburg M. (eds.) *Textbook of Pain*. 5th ed. Elsevier Churchill Livingstone; 2006, pp. 339–348.
24. Burbank K., Stevenson J., Czarneck G., Dorfman J. Chronic Shoulder Pain: Part I. Evaluation and Diagnosis. *Am Fam Physician*. 2008;77(4):453–460. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2008/0215/p453.html>.
25. Балабанова Р.М. Энтезиты: диагностика, лечение. *Consilium Medicum*. 2012;14(9):86–88. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20212817>.
26. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Швырева Н.М., Егорова В.А. Боль в спине у пожилых – подходы к диагностике и лечению. *Клиницист*. 2011;(3):73–78. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17026332>.
27. Gupta S.K., Prakash J., Awor L., Joshi S., Velpandian T., Sengupta S. Anti-inflammatory activity of topical nimesulide gel in various experimental models. *Inflamm Res*. 1996;45(12):590–592. doi: 10.1007/BF02312040.
28. Sengupta S., Velpandian T., Kabir S.R., Gupta S.K. Analgesic efficacy and pharmacokinetics of topical nimesulide gel in healthy human volunteers: double-blind comparison with piroxicam, diclofenac and placebo. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;54(7):541–547. doi: 10.1007/s002280050510.
29. Singh P., Roberts M.S. Skin permeability and local tissue concentrations of nonsteroidal anti-inflammatory drugs after topical application. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994;268(1):144–151. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8301551/>
30. Tashiro Y., Shichibe S., Kato Y., Hayakawa E., Itoh K. Effect of lipophilicity on in vivo iontophoretic delivery. I. NSAIDs. *Biol Pharm Bull*. 2001;24(3):278–283. doi: 10.1248/bpb.24.278.
31. Asbill C.S., Michniak B.B. Percutaneous penetration enhancers: local versus transdermal activity. *Pharm Sci Technol Today*. 2000;3(1):36–41. doi: 10.1016/S1461-5347(99)00225-4.
32. Mathiessen A., Conaghan P.G. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):18. doi: 10.1186/s13075-017-1229-9.
33. Rao P., Knaus E.E. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharm Sci*. 2008;11(2):81s–110s. doi: 10.18433/j3t886.
34. Pradal J., Vallet C.M., Frappin G., Bariguan F., Lombardi M.S. Importance of the formulation in the skin delivery of topical diclofenac: not all topical diclofenac formulations are the same. *J Pain Res*. 2019;12:1149–1154. doi: 10.2147/JPR.S191300.
35. Brune K., Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res*. 2015;8:105–118. doi: 10.2147/JPR.S75160.
1. Kannus P. Structure of the tendon connective tissue. *Scand J Med Sci Sports*. 2000;10(6):312–320. doi: 10.1034/j.1600-0838.2000.010006312.x.
2. Voznesenskaya T.G. Back and limb Pain. In: Golubev V.L. (ed) *Pain syndromes in neurological practice*. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2010, pp. 202–249. (In Russ.)
3. Simons D.G., Travell J.G., Simons L.S. *Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual*. LWW; 1998. Vol. I, II.
4. Gagliese L., Melzack R. Pain in the elderly. In: McMahon S.B., Koltzenburg M. (eds.) *Textbook of Pain*. 5th ed. London: Elsevier Churchill Livingstone; 2006, pp. 1169–1179.
5. Tsurko V.V., Malysheva N.V., Shavlovskaya O.A. Myofascial pain syndrome. Local therapy nayatox. *Praktikuyushchiy vrach segodnya = Practicing Doctor Today*. 2016;(4):49–55. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27602160>.
6. Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M., Lozano R., Michaud C., Ezzati M. et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2163–2196. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
7. Karateev A.E., Lila A.M., Zagorodni N.V., Pogozheva E.Yu. Damage to periarticular soft tissues in real clinical practice: frequency, nature, effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2019;91(12):21–28. doi: 10.26442/00403660.2019.12.000377. (In Russ.)
8. Miller B.F., Olesen J.L., Hansen M., Dossing S., Gramer R.M., Welling R.J. et al. Coordinated collagen and muscle protein synthesis in human patella tendon and quadriceps muscle after exercise. *J Physiol*. 2005;567(3):1021–1033. doi: 10.1113/jphysiol.2005.093690.
9. Magnusson S.P., Langberg H., Kjaer M. The pathogenesis of tendinopathy: balancing the response to loading. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(5):262–268. doi: 10.1038/nrrheum.2010.43.
10. Ferguson L.W., Gervin R. *Clinical Mastery in the Treatment of Myofascial Pain*. Lippincott Williams & Wilkins; 2004. 440 p. (In Russ.)
11. Loukov D., Karampatos S., Maly M.R., Bowdish D.M.E. Monocyte activation is elevated in women with knee-osteoarthritis and associated with inflammation, BMI and pain. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2018;26(2):255–263. doi: 10.1016/j.joca.2017.10.018.
12. Millar N.L., Hueber A.J., Reilly J.H., Xu Y.H., Fazzi U., Murrell G.A., McInnes I.B. Inflammation is present in early human tendinopathy. *Am J Sports Med*. 2010;38(10):2085–2091. doi: 10.1177/0363546510372613.
13. Voloshin I., Gelinas J., Maloney M.D., O'Keefe R.J., Bigliani L.U., Blaine T.A. Proinflammatory cytokines and metalloproteinases are expressed in the subacromial bursa in patients with rotator cuff disease. *Arthroscopy*. 2005;21(9):1076.e1–1076.e9. doi: 10.1016/j.arthro.2005.05.017.
14. Pufe T., Petersen W.J., Mentlein R., Tillmann B.N. The role of vasculature and angiogenesis for the pathogenesis of degenerative tendons disease. *Scand J Med Sci Sports*. 2005;15(4):211–222. doi: 10.1111/j.1600-0838.2005.00465.x.
15. Alvarez D.J., Rockwell P.G. Trigger points: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2002;65(4):653–660. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11871683/>
16. Simons D.G. New views of myofascial trigger points: etiology and diagnosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89(1):157–159. doi: 10.1016/j.apmr.2007.11.016.
17. Simons D.G. Myofascial Pain Syndromes – Trigger Points. *J Musculoskeletal Pain*. 2003;11(3):47–55. doi: 10.1300/J094v11n03_06.
18. Sharov M.N., Fischenko O.N. Efficacy of xefocam in head and neck pain. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2013;(32):18–22. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21405692>.
19. Kasatkin D.S., Ivanova N.I. Myofascial computer-associated syndromes. *Nevrologiya i revmatologiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum = Neurology and rheumatology. Supplement to Consilium Medicum Journal*. 2012;(1):40–44. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21369780>.
20. Truchon M., Fillion L. Psychosocial determinants of chronic disability and low back pain: a review. *J Occup Rehabil*. 2000;(10):117–142. doi: 10.1023/A:1009452019715.
21. Makris U.E., Abrams R.C., Gurland B., Reid M.C. Management of persistent pain in the older patient: a clinical review. *JAMA*. 2014;312(8):825–836. doi: 10.1001/jama.2014.9405.
22. Danilov A.B. Biological and pathological aspects of pain. In: Golubev V.L. (ed.) *Pain syndromes in neurological practice*. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2010, pp. 20–32. (In Russ.)
23. Turk D.C., Flor H. The cognitive-behavioral approach to pain management. In: McMahon S.B., Koltzenburg M. (eds.) *Textbook of Pain*. 5th ed. Elsevier Churchill Livingstone; 2006, pp. 339–348.
24. Burbank K., Stevenson J., Czarneck G., Dorfman J. Chronic Shoulder Pain: Part I. Evaluation and Diagnosis. *Am Fam Physician*. 2008;77(4):453–460. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2008/0215/p453.html>.
25. Balabanova R.M. Enthesitis: diagnosis, treatment. *Consilium Medicum*. 2012;9(14):86–88. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20212817>.
26. Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Shvireva N.M., Egorova V.A. Backache in the elderly – approaches to diagnosis and treatment. *Klinitsist = Clinician*. 2011;(3):73–78. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17026332>.
27. Gupta S.K., Prakash J., Awor L., Joshi S., Velpandian T., Sengupta S. Anti-inflammatory activity of topical nimesulide gel in various experimental models. *Inflamm Res*. 1996;45(12):590–592. doi: 10.1007/BF02312040.
28. Sengupta S., Velpandian T., Kabir S.R., Gupta S.K. Analgesic efficacy and pharmacokinetics of topical nimesulide gel in healthy human volunteers: double-blind comparison with piroxicam, diclofenac and placebo. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;54(7):541–547. doi: 10.1007/s002280050510.
29. Singh P., Roberts M.S. Skin permeability and local tissue concentrations of nonsteroidal anti-inflammatory drugs after topical application. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994;268(1):144–151. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8301551/>
30. Tashiro Y., Shichibe S., Kato Y., Hayakawa E., Itoh K. Effect of lipophilicity on in vivo iontophoretic delivery. I. NSAIDs. *Biol Pharm Bull*. 2001;24(3):278–283. doi: 10.1248/bpb.24.278.
31. Asbill C.S., Michniak B.B. Percutaneous penetration enhancers: local versus transdermal activity. *Pharm Sci Technol Today*. 2000;3(1):36–41. doi: 10.1016/S1461-5347(99)00225-4.
32. Mathiessen A., Conaghan P.G. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):18. doi: 10.1186/s13075-017-1229-9.
33. Rao P., Knaus E.E. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharm Sci*. 2008;11(2):81s–110s. doi: 10.18433/j3t886.
34. Pradal J., Vallet C.M., Frappin G., Bariguan F., Lombardi M.S. Importance of the formulation in the skin delivery of topical diclofenac: not all topical diclofenac formulations are the same. *J Pain Res*. 2019;12:1149–1154. doi: 10.2147/JPR.S191300.
35. Brune K., Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res*. 2015;8:105–118. doi: 10.2147/JPR.S75160.

Информация об авторах:

Цурко Владимир Викторович, д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики института профессионального образования, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета, 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: vvturko@mail.ru

Самохина Елена Олеговна, к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики института профессионального образования, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: elenasamokhina@mail.ru

Малышева Наталья Всеволодовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии лечебного факультета, 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: Malyshevan@inbox.ru

Information about the authors:

Vladimir V. Tsurko, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for General Medical Practice, Institute of Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Professor, Chair for Intermediate Level Therapy, Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: vvturko@mail.ru

Elena O. Samokhina, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for General Medical Practice, Institute of Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: elenasamokhina@mail.ru

Natalia V. Malysheva, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Intermediate Level Therapy, Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: Malyshevan@inbox.ru

Диабетическая невропатия у лиц старшего возраста

М.А. Чердак^{1✉}, ORCID: 0000-0002-9054-0881, e-mail: maria.cherdak@yandex.ru

Э.А. Мхитарян^{1,2}, ORCID: 0000-0003-2597-981X

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

² Российский геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, ул. Леонова 1-я, д. 16

Резюме

Рост распространенности и заболеваемости сахарным диабетом (СД) принял черты эпидемии. Особенно часто СД встречается у лиц пожилого и старческого возраста, при этом не менее половины случаев СД в данной популяции остаются недиагностированными. СД способствует резкому усугублению качества жизни больных, является причиной формирования зависимости, прогрессирования различных гериатрических синдромов и приводит к повышенной смертности. Пожилой возраст является независимым фактором риска развития диабетической невропатии. Наиболее часто она представлена хронической сенсомоторной и вегетативной формами, к осложнениям которых относятся нарушение сердечно-сосудистой деятельности, работы желудочно-кишечного тракта и органов мочеполовой сферы, а также хронический невропатический болевой синдром. По мере прогрессирования диабетическая невропатия способствует усугублению нарушений ходьбы и равновесия, повышает риск падений и утраты мобильности, значительно повышает риск неблагоприятных исходов СД. В статье подробно обсуждаются факторы риска, патогенез, дифференциальный диагноз и возможности клинического и неклинического обследования больных с подозрением на диабетическую невропатию. Внимание уделено особенностям оценки болевого синдрома у лиц пожилого возраста со снижением коммуникативных способностей или сопутствующими расстройствами когнитивной сферы. Представлен алгоритм ведения пожилых пациентов с диабетической невропатией, перечислены подходы к оптимизации соотношения риска и выгоды терапии. Обсуждаются возможности этиопатогенетической и симптоматической терапии болевого синдрома, вегетативных нарушений и профилактики поздних осложнений СД с учетом особенностей данной популяции, а также область применения препаратов альфа-липоевой кислоты при ведении пациентов с неврологическими осложнениями СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая невропатия, пожилые, невропатическая боль, вегетативная невропатия, альфа-липоевая кислота

Для цитирования: Чердак М.А., Мхитарян Э.А. Диабетическая невропатия у лиц старшего возраста. *Медицинский совет.* 2020;(11):53–62. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-53-62.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diabetic neuropathy in the elderly

Maria A. Cherdak^{1✉}, ORCID: 0000-0002-9054-0881, e-mail: maria.cherdak@yandex.ru

Elen A. Mkhitarian^{1,2}, ORCID: 0000-0003-2597-981X

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² Russian Clinical and Research Center of Gerontology; 16, Leonova 1 St., Moscow, 129226, Russia

Abstract

The increase in the diabetes mellitus (DM) prevalence and incidence has taken on the features of the epidemic. Particularly often, DM occurs in the elderly and senile patients, while at least half of the cases of diabetes in this population remain undiagnosed. DM contributes to the deterioration of the quality of life, causes formation of dependence and progression of various geriatric syndromes leading to increased mortality. Elderly age is an independent risk factor for diabetic neuropathy. The main clinical forms of which are represented by chronic sensorimotor and autonomic impairments, complicated by impaired cardiovascular, gastrointestinal and urogenital functions, as well as chronic neuropathic pain syndrome. Progression of diabetic neuropathy aggravates walking and balance disorders, increases the risk of falls and loss of mobility, and significantly increases the risk of adverse diabetes outcomes. The article discusses in detail risk factors, pathogenesis, differential diagnosis and the possibilities of clinical and non-clinical evaluation of patients with suspected diabetic neuropathy. Possibilities for pain assessment in elderly people with communicative disorders or concomitant cognitive impairment are demonstrated. The article presents an algorithm for management of diabetic neuropathy in elderly ones, ways for optimization of risk and benefit balance, as well as the possibility of etio-pathogenetic and symptomatic treatment of pain, autonomic disorders and prevention of late complications of diabetes with use of alpha-lipoic acid, taking into account key characteristics of discussed population.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic neuropathy, elderly, neuropathic pain, autonomic neuropathy, lipoic acid

For citation: Cherdak M.A., Mkhitarian E.A. Diabetic neuropathy in the elderly. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(11):53–62. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-53-62.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является одним из основных медицинских проблем современности. В последние годы отмечен эпидемический рост его заболеваемости и распространенности. Так, в 2019 г. число больных СД составило 463 млн человек с предполагаемым увеличением данного показателя до 578 млн к 2030 г. [1]. В РФ ежегодный прирост числа больных с СД составляет около 300 000 человек, а доля невыявленного СД 2-го типа доходит до 54% [2, 3]. Вовлечение в структуру заболеваемости лиц все более молодого возраста, комплексное мультиорганное поражение делают СД универсальной проблемой, с которой в рутинной практике сталкиваются врачи многих специальностей. Особое значение данное заболевание приобретает в гериатрической практике. Среди лиц старше 65 лет каждый третий страдает СД (наиболее часто 2-го типа), а 3 из 4 имеют либо СД, либо нарушение толерантности к глюкозе [4]. При этом, по различным оценкам, от 46,5 до 50,1% больных не подозревают о своем заболевании [5]. Развитие СД у лиц старшего возраста способствует повышению смертности, частоты госпитализации и нарушению функционального статуса с формированием зависимости от окружающих [6].

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕВРОПАТИЯ: ТИПЫ И ИХ КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Поражение нервной системы при СД является многофакторным за счет как непосредственного негативного влияния метаболических нарушений (с развитием дисметаболической энцефалопатии, комы различной этиологии, ятрогенных гипогликемических состояний), так и макро- и микрососудистых осложнений. Среди всех типов поражения нервной системы при СД наиболее частым являются диабетические невропатии [7]. Согласно определению, под диабетической невропатией подразумеваются «клинические признаки нарушения функции периферических нервов у лиц, страдающих сахарным диабетом, при исключении других возможных причин такого поражения» [8]. По мировым данным, распространенность диабетических невропатий, в зависимости от типа СД, возраста и пола, варьирует от 6 до 51% случаев [9]. В РФ в зависимости от региона показатели частоты диабетической невропатии при СД 1-го типа достигают 67,2%, а при СД 2-го типа – 42,4% [10]. В то же время в отдельных исследованиях, учитывавших клинически бессимптомные формы, показатель распространенности достигал до 100% [11]. Условно диабетические невропатии можно разделить на генерализованные симметричные (диабетическая острая сенсорная или хроническая сенсомоторная полиневропатия, а также вегетативная невропатия) и фокальные/мультифокальные (с поражением краниальных нервов, нервов туловища и конечностей с формированием туннельных мононевропатий, в ряде случаев множественных, проксимальной амиотрофии) [12]. Очень часто у одного больного может одновременно наблюдаться сразу несколько типов диабетической

невропатии. Среди всех типов диабетических невропатий самым распространенным является хроническая сенсомоторная полиневропатия, на долю которой приходится до 75% от всех случаев диабетического поражения периферической нервной системы. Клинически она проявляется невропатическим болевым синдромом (чаще жгучего характера, с усилением болей по ночам), сопутствующими парестезиями и гиперестезиями, чувствительными нарушениями различной модальности (вибрационной, температурной, тактильной и/или болевой гипестезией), снижением или выпадением рефлексов. К характерным симптомам можно отнести сухость кожных покровов, снижение или повышение их температуры, образование омертвевших участков на коже в местах повышенного давления. Однако клинически более важной представляется диабетическая автономная (вегетативная) невропатия. Ее проявления могут включать нарушения со стороны сердца и сосудов, дисфункцию желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы. В зависимости от методов оценки, признаки кардиоваскулярной вегетативной невропатии имеются у 1 – 90% пациентов с СД 1-го типа и 20 – 70% лиц с СД 2-го типа (при этом на момент постановки диагноза диабета инструментальные признаки сердечно-сосудистых нарушений, обусловленных вегетативной невропатией, отмечаются у 7% пациентов вне зависимости от типа СД) [13]. Сердечно-сосудистые осложнения, связанные с вегетативной невропатией, служат ведущими причинами летальных исходов у больных СД (риск смерти при развитии кардиоваскулярных вегетативных нарушений повышается более чем в 5 раз по сравнению с пациентами с СД без поражения вегетативных волокон) [14]. Присоединение вегетативной невропатии увеличивает риск развития диабетической стопы. Известно, что язвы при диабетической стопе и ампутация конечностей представляют собой самую частую причину госпитализации больных с СД (показано, что диабетическая невропатия становится причиной 50–75% нетравматических ампутаций конечностей) [11]. Другие проявления вегетативной невропатии, такие как тошнота и рвота, диарея или запоры, импотенция и нарушение контроля мочеиспускания, также служат дополнительной причиной резкого ухудшения качества жизни пациентов, наряду с хроническим невропатическим болевым синдромом, и не всегда своевременно распознаются врачами. У лиц старшего возраста, страдающих СД, развитие невропатии может оказывать дополнительное негативное влияние на устойчивость при ходьбе, ограничивая мобильность и затрудняя выполнение различных повседневных дел, таким образом, усугубляя выраженность различных гериатрических синдромов и провоцируя развитие синдрома старческой астении.

ФАКТОРЫ РИСКА И ПАТОГЕНЕЗ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕВРОПАТИИ

Наиболее значимыми факторами риска диабетической невропатии являются продолжительность СД и степень контроля гипергликемии, оцениваемая по уровню

гликированного гемоглобина [15]. Было показано, что пожилой возраст сам по себе является независимым фактором риска развития диабетической невропатии независимо от уровня гликированного гемоглобина и продолжительности СД [16]. Другие факторы риска, большая часть из которых являются регулируемые, включают в себя вариабельность уровня глюкозы в крови, артериальную гипертензию, курение, избыточный вес (индекс массы тела более 25 кг/м²), гипертриглицеридемию, злоупотребление алкоголем, дефицит витамина D (< 10 нг/мл), высокий рост и наличие фенотипа главного комплекса гистосовместимости HLA-DR3/4, определяющего повышенную чувствительность к микроангиопатии [7, 17].

В развитии различных форм диабетической невропатии играют роль разные патогенетические механизмы. Так, считается, что для развития острых форм моно- и полиневропатий, а также асимметричных поражений важное значение имеют иммунные факторы и ишемическое повреждение. Патогенез гораздо более распространенных хронических симметричных форм (сенсомоторной и вегетативной полиневропатии) складывается из двух компонентов, включающих собственно дисметаболические и сосудистые нарушения, определяемые прогрессирующей микроангиопатией и микротромбозами. Научные исследования последних лет показали, что, помимо непосредственных патологических изменений со стороны тел и отростков нейронов, патогенез диабетической невропатии во многом зависит от изменения целостности и функционального статуса шванновских и других вспомогательных клеток, не относящихся напрямую к нервной системе. Кроме того, важную роль играют дисфункция эндоплазматического ретикула, митохондрий и процессы нейродегенерации [18]. Патоморфологические изменения при диабетической невропатии складываются из аксональной дегенерации, истончения миелиновой оболочки с наличием диффузных или ограниченных участков демиелинизации, эндоневральной микроангиопатии с утолщением базальной мембраны капилляров.

Иницирующим фактором метаболических нарушений, приводящих к повреждению нейронов при СД, является гипергликемия, запуская каскад патологических изменений метаболизма нервных клеток. Известно, что в обычном состоянии метаболические превращения глюкозы в клетке осуществляются при участии фермента гексокиназы, однако в состоянии гипергликемии избыточная часть глюкозы включается в полиоловый путь (опосредованный альдоредуктазой, с трансформацией глюкозы в сорбитол), а также в гексозаминовый путь. Как предполагается, в условиях хронической гипергликемии именно сорбитол в повышенной концентрации играет роль основного повреждающего фактора нейронов, шванновских клеток, эндотелия и нервных окончаний за счет нарушения осмотического гомеостаза, что приводит к внутриклеточному отеку и повреждению клеток [19]. Клинически для воздействия на данный патогенетический механизм было предложено применение препаратов ингибиторов альдозоредуктазы, продемонстрировавших эффективность в лечении диабетической полиневропатии [20].

Другим повреждающим механизмом гипергликемии является повышенное ферментативное и неферментативное гликирование миелина и тубулина, структурных белков нервного волокна, которое еще больше возрастает в присутствии фруктозы. Образование конечных продуктов гликирования оказывает негативное влияние на метаболизм нейрона, аксональный транспорт, проведение нервного импульса и регенерацию шванновских клеток. Кроме того, было показано, что повышенная концентрация конечных продуктов гликирования белков связана с активацией синтеза провоспалительных цитокинов и факторов роста, способствующих развитию нейровоспалительных реакций, а также образованию свободных радикалов [21–23].

Помимо этого, гипергликемия способствует истощению внутриклеточных запасов глутатиона, что может быть основной причиной развития оксидативного стресса с кумуляцией реактивных форм кислорода [24]. Дополнительными факторами оксидативного стресса, опосредующего повреждение нервного волокна, является указанная выше активация альтернативных путей утилизации глюкозы, а также дислипидемия.

Сосудистый фактор диабетической невропатии определяется поражением мелких сосудов с развитием микротромбозов, окклюзии капиллярного русла и дисфункции эндотелия. Это способствует ишемии и дегенерации нервных волокон. Причины эндотелиальной дисфункции во многом аналогичны тем, которые лежат в основе повреждения нервной ткани. Это и метаболическое повреждение эндотелия под воздействием избытков сорбитола и фруктозы, и угнетение антиоксидантной глутатионовой системы, и воспалительные реакции, опосредуемые высвобождением провоспалительных цитокинов в ответ на кумуляцию конечных продуктов гликирования белков [18]. Снижение эндотелиального транспорта и, следовательно, биодоступности биологически активных соединений, включая инсулиноподобные факторы роста, фактор роста эндотелия сосудов, а также молекулы – транспортеры газов крови (например, NO, CO, H₂S), замыкает порочный круг и способствует дальнейшему нарастанию выраженности патологических изменений как сосудов, так и нервной ткани. Помимо повреждения эндотелия, причиной микротромбозов является увеличение прокоагулянтной активности плазмы крови за счет сдвигов в состоянии свертывающей системы под воздействием прямых и косвенных эффектов гипергликемии. Ишемия и гипоксия, развивающиеся вследствие патологии собственных сосудов нервов, способствуют увеличению активности бета-2-протеинкиназы C, что сопровождается нарушением аксонального транспорта и патологическими изменениями цитоскелета, обнаруживаемыми при дистальной аксонопатии [25]. Интересно, что патологические изменения микроциркуляторного русла и нервной ткани часто обнаруживаются уже на стадии нарушения толерантности к глюкозе до формирования клинически развернутого сахарного диабета [26, 27]. Клинические и экспериментальные данные позволяют думать о том, что именно микроангиопатия инициирует последующее

повреждение нервного волокна. Например, было показано, что у пациентов без клинически явной невропатии, но с выраженными гистологическими изменениями эндоневральных малых сосудов в последующем развивалась выраженная полиневропатия, в то время как у пациентов без поражения микроциркуляторного аппарата невропатии в последующем отсутствовала [28]. Выраженность микроангиопатических изменений коррелировала со степенью последующей потери нервных волокон, ассоциированной с СД [29], а толщина базальной мембраны малых сосудов эндоневрия коррелировала с уменьшением плотности миелинизированных волокон [30].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ И ОБСЛЕДОВАНИЕ

Согласно определению, приведенному выше, диабетическая невропатия представляет собой диагноз исключения. Таким образом, прежде чем диагностировать наличие взаимосвязи СД с наблюдаемым поражением периферической нервной системы, требуется исключить другие возможные причины невропатии, например уремию, дефицит витамина B12, токсические (алкогольные и лекарственные), наследственные (в том числе амилоидную), идиопатические воспалительные (хроническую воспалительную демиелинизирующую полирадикулоневропатию, мультифокальную моторную невропатию), парапротеинемические (при системных заболеваниях, васкулитах) и паранеопластические полиневропатии, а также поражение периферических нервов, связанное с инфекционными заболеваниями (дифтерией, боррелиозом, сифилисом, ВИЧ и др.). Было показано, что у 10–26% пациентов с невропатическими проявлениями при СД причина невропатии была не связана с основным заболеванием [31, 32].

Диагностика диабетической невропатии включает комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, объем которых определяется конкретной формой поражения периферической нервной системы.

С учетом влияния на качество жизни пациента и риск неблагоприятных исходов, особое значение приобретают определение выраженности невропатического болевого синдрома и сопутствующих вегетативных нарушений. Для полноценной оценки невропатического болевого синдрома в клинической практике хорошо зарекомендовал себя опросник DN4, позволяющий установить взаимосвязь между типичными характеристиками болей и объективными клиническими признаками невропатии [33]. Кроме того, учитывая необходимость отслеживания динамики болевого синдрома при проведении терапии, для определения интенсивности боли целесообразно применять визуальную аналоговую шкалу (ВАШ). При ведении пациентов пожилого возраста, особенно у лиц, страдающих СД, частым сопутствующим состоянием является энцефалопатия с развитием когнитивных нарушений, что затрудняет интерпретацию жалоб, а также использование стандартных шкал, например ВАШ. Для подобных клинических ситуаций были предложены адаптированные

шкалы и опросники, в частности, основанные на оценке мимической экспрессии боли, вербальные рейтинговые шкалы и т.д. [34]. Недостатком шкал для оценки интенсивности болевого синдрома у пациентов с нарушением коммуникативных способностей (например, при деменции) является то, что они не позволяют оценить невропатический компонент боли. Помимо болевого синдрома, у пациентов старшего возраста целесообразно одновременно оценивать изменение их качества жизни и функционального статуса, что также позволяет косвенно судить об эффективности терапии [35].

Для оценки выраженности сопутствующей вегетативной невропатии в клинической практике возможно применение специализированных опросников. Кроме того, широкое распространение в ориентировочной диагностике вегетативных нарушений получили такие клинические тесты, как оценка изменения частоты сердечных сокращений при медленном глубоком дыхании, тест Вальсальвы, ортостатическая проба, проба с изометрической нагрузкой [14]. Среди инструментальных методов главную роль играет электрофизиологическое обследование (электронейромиография, количественное сенсорное и вегетативное тестирование), позволяющее подтвердить наличие невропатии и определить степень выраженности изменений.

ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕВРОПАТИЕЙ

Ведение пациентов пожилого и особенно старческого возраста может быть сопряжено с выраженными сложностями. Известно, что для данных пациентов крайне характерна полиморбидность, частота которой достигает более 95% [36]. Среди пациентов в возрасте 85 лет и старше каждый третий имеет четыре или более хронических заболевания, требующих проведения медикаментозной терапии [35]. Кроме того, сам по себе СД зачастую является причиной множества соматических осложнений, что требует использования многочисленных препаратов и способствует формированию полипрагмазии. Полипрагмазия снижает приверженность терапии, кроме того, создает риск развития межлекарственных взаимодействий и недостаточной эффективности терапии. А у лиц с сопутствующими когнитивными расстройствами полипрагмазия может способствовать нарастанию когнитивного дефекта вплоть до развития делирия [37]. Таким образом, при определении потребности пожилого человека в медикаментозном лечении следует исходить из принципов обоснованности и рациональности.

В целом при определении объема терапевтических вмешательств у пациента с диабетической невропатией следует учитывать:

- 1) факторы риска ее развития с оценкой возможности их коррекции,
- 2) стадию диабетической невропатии,
- 3) уровень гликемии,
- 4) сопутствующие заболевания и состояние функции внутренних органов (почек, печени),

- 5) сопутствующую медикаментозную терапию, включая препараты, принимаемые пациентом без назначения врача,
- 6) потребность в симптоматической терапии (использовании анальгетиков, коррекции вегетативных нарушений).

При проведении терапии требуется тщательный контроль возможных побочных эффектов и межлекарственных взаимодействий. Оптимальным при ведении пациентов с диабетической невропатией является мультидисциплинарный подход при участии гериатра, эндокринолога, невролога, физиотерапевта, специалиста ЛФК, эрготерапевта, психотерапевта/психиатра, социальных служб и др. [38].

Контроль гликемии является важнейшим условием лечения осложнений СД, включая диабетическую невропатию. У пациентов с СД 1-го типа было показано, что тщательный контроль концентрации глюкозы способствовал снижению частоты возникновения поздних осложнений диабета, в частности диабетической невропатии [30]. Более того, в ходе 8-летнего периода наблюдения было показано, что строгий контроль уровня гликемии в начале терапии способствовал снижению вероятности развития последующей невропатии [39]. У пациентов с СД 2-го типа также интенсивная терапия инсулином в течение 7 лет сопровождалась меньшей выраженностью невропатических симптомов в сравнении с традиционной терапией [40]. В то же время, согласно другим данным, доказать эффект степени контроля гликемии на распространенность диабетической невропатии не удалось [41]. В исследовании ACCORD было показано, что наличие диабетической невропатии на момент включения в исследование коррелировало с риском повышенной смертности при использовании протокола с интенсивным контролем гликемии, что ограничивает применение подобной стратегии [42]. Кроме того, результаты крупных проспективных исследований позволили сделать вывод о существовании «метаболической памяти». Данный феномен заключается в том, что выраженная гипергликемия на ранних стадиях СД приводит к развитию сосудистых и

неврологических осложнений как центральной, так и периферической нервной системы вне зависимости от дальнейшего контроля гликемии [43]. Это подчеркивает необходимость разработки и применения иных методов патогенетической терапии. В то же время стоит учитывать, что для многих препаратов, доступных на рынке лекарственных средств, отсутствуют доказательные данные по их долгосрочному применению, что затрудняет адекватную оценку спектра побочных эффектов; отсутствуют сравнительные исследования различных видов терапии; зачастую наиболее активное внимание исследователей уделяется купированию болевого синдрома и не осуществляется оценка влияния терапии на прогноз и исход заболевания, а также на качество жизни пациентов.

Перспективные терапевтические мишени с учетом концепции этиопатогенеза диабетической невропатии перечислены в *табл.* [44].

Среди всех перечисленных видов патогенетической терапии диабетической невропатии наиболее изученными являются препараты альфа-липоевой кислоты (АЛК). В РФ широкое применение в клинической практике получил препарат Берлитион (производитель «Берлин-Хеми/А. Менарини», Германия), при производстве которого строго соблюдаются стандарты надлежащей производственной практики, что гарантирует его качество.

АЛК представляет собой мощный естественный антиоксидант, играющий роль кофермента в цикле трикарбоновых кислот. Способность этого соединения предупреждать или уменьшать выраженность микро- и макрососудистых осложнений СД была продемонстрирована на соответствующих животных моделях [45, 46]. В исследовании пациентов с СД 1-го типа было показано, что применение АЛК способствовало нормализации уровня образования конечных продуктов гликирования и снижению активности гексозаминового пути утилизации глюкозы [47]. Механизм действия АЛК заключается, с одной стороны, в восстановлении энергетического обмена, подавлении глюконеогенеза и кетогенеза, нейтрализации осложнений, связанных с альтернативными путями обмена глюкозы, восстановлением аксонального транс-

● **Таблица.** Этиопатогенетические терапевтические мишени при лечении диабетической невропатии и возможные методы воздействия на них

● **Table.** Etiopathogenetic therapeutic targets and possible methods of exposure in the treatment of diabetic neuropathy

Механизм	Лекарственные препараты	Цель
Хроническая гипергликемия	Фармакотерапия диабета (инсулин и пероральные препараты)	Достижение адекватного контроля уровня глюкозы
Повышение активности полиолового пути	Ингибиторы альдозоредуктазы	Уменьшение токсических эффектов сорбитола
Окислительный стресс	Альфа-липоевая кислота, глутатион	Подавление образования свободных радикалов
Гипоксия нервного волокна	Нитраты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов	Улучшение кровоснабжения нервов
Дегенерация нервов	Фактор роста нервов, аналог аденокортикотропного гормона	Улучшение регенерации нервов
Увеличение продукции конечных продуктов гликирования белков	Аминогуанидин	Снижение накопления конечных продуктов гликирования

порта, а, с другой стороны, в подавлении оксидативного стресса за счет инактивации свободных радикалов, подавления их выработки в реакциях гликирования, стабилизации клеточных мембран, повышении запасов внутриклеточного глутатиона [48]. Устранение повреждения, инициируемого гипергликемией, позволяет сохранить не только функцию периферических нервов, но и, как показывают исследования, снизить выраженность болевого синдрома, ассоциированного с диабетической невропатией [38, 49]. Так, анальгетические эффекты АЛК подтверждаются данными исследования, в котором было продемонстрировано селективное ингибирование нейрональных кальциевых каналов Т-типа под действием АЛК [50]. В метаанализе рандомизированных контролируемых исследований было показано, что клинически значимые влияния АЛК на выраженность невропатического болевого синдрома развиваются уже через 3–5 нед. терапии (уровень доказательности А) [49]. Кроме того, клинически было доказано позитивное влияние АЛК на проявления диабетической вегетативной невропатии, которое проявлялось через 8–16 нед. терапии, а также на выраженность эндотелиальной дисфункции [51, 52]. Терапия АЛК в целом отличается хорошей переносимостью и безопасностью, что подтверждается результатами долгосрочного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с проведением пероральной терапии АЛК в течение 4 лет, в котором частота выбывания из исследования по причине развития нежелательных эффектов или неэффективности в группах плацебо и активной терапии статически не различались, даже несмотря на несколько более высокую частоту серьезных побочных эффектов в группе активной терапии [53]. В целом было показано, что предикторами недостаточного ответа на терапию АЛК являются неадекватный контроль гликемии (уровень гликированного гемоглобина более 8,0%) и значительная выраженность чувствительных нарушений [48].

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА И ВЕГЕТАТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Несмотря на то что при парентеральном введении АЛК позволяет купировать невропатические боли интенсивностью до 3 баллов по ВАШ [32], при большей тяжести болевого синдрома неизбежно возникает необходимость в применении симптоматических препаратов. В соответствии с американскими и европейскими клиническими рекомендациями, к первой линии терапии болевого синдрома у пациентов с болевой диабетической невропатией относятся трициклические антидепрессанты (наиболее изученным из которых является amitриптилин), противосудорожные препараты (прегабалин и габапентин) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин и венлафаксин). Трамадол (в сочетании с парацетамолом) и другие опиоиды рекомендуются в качестве второй или третьей линии терапии [54, 55]. В то же время стоит учитывать, что большинство симптоматических средств, использующихся с целью

подавления невропатического болевого синдрома, имеют выраженные побочные эффекты, имеющие особое значение при лечении лиц старшего возраста. Так, трициклические антидепрессанты могут оказывать существенное негативное влияние на когнитивный статус, вплоть до развития острых состояний спутанности сознания, сердечную деятельность и тазовые функции. По возможности целесообразно включать в схему терапии местные препараты, применение которых в меньшей степени сопряжено с развитием системных побочных эффектов. К местным средствам лечения невропатической боли относятся топические анестетики (например, трансдермальная система на основе лидокаина) и препараты капсаицина (последний считается эффективным только при наличии субъективного ощущения «жжения») [38]. Кроме того, ограниченные данные указывают на относительную эффективность и безопасность применения немедикаментозных методов лечения боли у пациентов с диабетической невропатией, таких как чрескожная электронейростимуляция, рефлексотерапия, массаж, психотерапия, методы биологической обратной связи [56, 57].

Вегетативные нарушения при диабетической невропатии на начальных этапах могут не иметь выраженной клинической манифестации и часто определяют неблагоприятный исход СД. Их коррекция основывается на должной клинической и инструментальной оценке и обязательно требует динамического контроля за эффективностью и переносимостью применяемых средств. У пожилых зачастую наиболее сложной задачей терапии вегетативной невропатии является симптоматическое лечение ортостатической гипотензии, встречающейся у 1,0–3,4% больных СД, и в целом характерной для популяции гериатрических пациентов [14]. Лечение ортостатической гипотензии целесообразно начинать с нефармакологических методов, включая медленный переход в вертикальное положение, избегание напряжения, натуживания и изометрических упражнений, сон на кровати с приподнятым головным концом, увеличение потребления поваренной соли. Учитывая то, что ортостатическая гипотензия является побочным эффектом гипотензивных препаратов, может потребоваться коррекция проводимой антигипертензивной терапии. Для симптоматической терапии ортостатической гипотензии используют минералокортикоиды (флудрокортизон). При неэффективности или невозможности применения флудрокортизона возможно назначение симпатомиметиков (мидодрин, клонидин и др.). В качестве дополнительных препаратов, не используемых в виде монотерапии, применяют синтетические аналоги вазопрессина (десмопрессин, лизин-вазопрессин), эритропоэтин, кофеин и ингибиторы циклооксигеназы (индометацин, флурбипрофен, ибупрофен, напроксен) [14]. При ведении пациентов с диабетической невропатией важно соблюдать оптимальное соотношение риска и пользы терапии. Кроме того, требуется регулярный мониторинг приверженности больных к лечению, особенно с учетом того, что некоторым препаратам требуется время для развития клинического эффекта. Показано, что неправильные представления или завышенные ожидания

пациента, связанные с эффектом препаратов, стоимостью лечения или возможными побочными эффектами (страх возникновения побочных эффектов) приводят к отсутствию должного комплаенса у 40–75% лиц старшего возраста с невропатическим болевым синдромом [35].

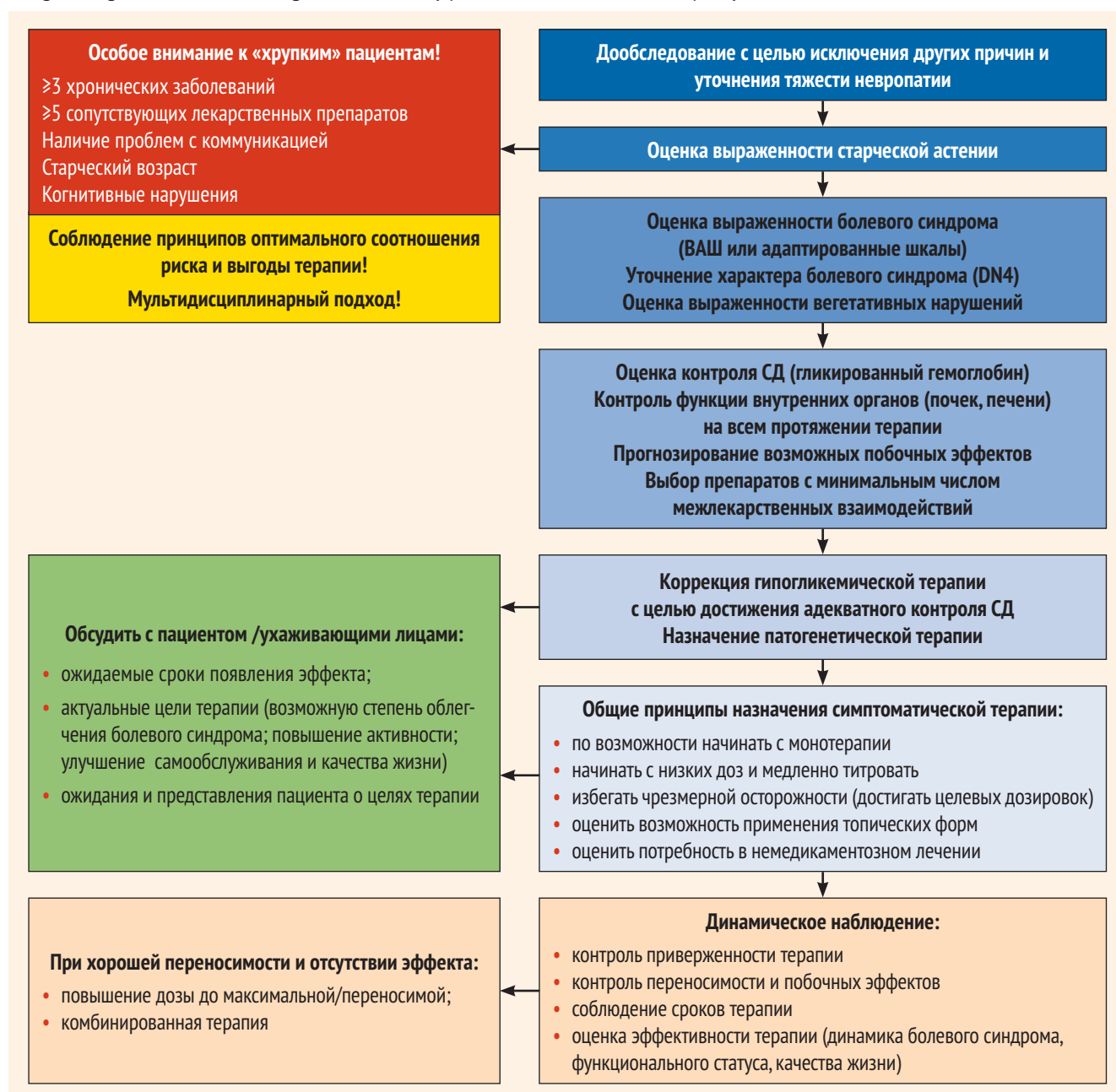
Общий алгоритм ведения пациентов пожилого и старческого возраста с диабетической невропатией представлен на рис.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в условиях эпидемии СД его неврологические осложнения встречаются очень часто и приоб-

ретают особое значение в популяции пациентов старшего возраста, дополнительно усугубляя имеющиеся проблемы, ассоциированные со старением. Проявления диабетической невропатии могут быть первыми признаками СД, поскольку зачастую повреждение микроциркуляторного русла и нервного волокна начинается уже на стадии нарушения толерантности к глюкозе. Клинические проявления диабетической невропатии включают в себя сочетание сенсорных, моторных и вегетативных симптомов и на поздних стадиях определяются комбинированным поражением периферической и центральной нервной системы. Смертность больных СД во многом зависит от развития сосудистых осложнений со стороны сердца и

- **Рисунок.** Алгоритм ведения пожилых пациентов с диабетической невропатией
- **Figure.** Algorithm for the management of elderly patients with diabetic neuropathy



головного мозга, вегетативной диабетической невропатии и диабетической стопы. Это подчеркивает необходимость применения препаратов, способных оказывать патогенетические эффекты, таких как альфа-липоевая кислота (Берлитион), что особенно важно, поскольку все больше данных указывает на то, что контроль гликемии не гарантирует предотвращения последующего развития диабетической невропатии, особенно с учетом тенденции к несвоевременной диагностике СД. При ведении

пациентов старшего возраста важно уделять внимание должной оценке болевого синдрома и его влиянию на качество жизни и функциональный статус. Схема терапии должна быть оптимизирована так, чтобы минимизировать выраженность полипрагмазии с акцентом на местные и немедикаментозные виды терапии.



Поступила / Received 10.06.2020

Поступила после рецензирования / Revised 25.06.2020

Принята в печать / Accepted 28.06.2020

Список литературы

- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N. et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th ed. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
- Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Дедов И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический архив.* 2019;91(10):4–13. doi: 10.26442/00403660.2019.10.000364.
- 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.
- Corriere M., Rooparinesingh N., Kalyani R.R. Epidemiology of diabetes and diabetes complications in the elderly: an emerging public health burden. *Curr Diab Rep.* 2013;13(6):805–813. doi: 10.1007/s11892-013-0425-5.
- Cowie C.C., Rust K.F., Ford E.S., Eberhardt M.S., Byrd-Holt D.D., Li C. et al. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988–1994 and 2005–2006. *Diabetes Care.* 2009;32(2):287–294. doi: 10.2337/dc08-1296.
- Brown A.F., Mangione C.M., Saliba D., Sarkisian C.A. California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(Suppl Guidelines):S265–S280. doi: 10.1046/j.1532-5415.51.5s.1.x.
- Juster-Swytlyk K., Smith A.G. Updates in diabetic peripheral neuropathy. *F1000Res.* 2016;5:F1000FacultyRev-738. doi: 10.12688/f1000research.7898.1.
- Verratti A., Prezioso G., Scattoni R., Chiarelli F. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:205. doi: 10.3389/fendo.2014.00205.
- Hicks C.W., Selvin E. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2019;19(10):86. doi: 10.1007/s11892-019-1212-8.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет.* 2017;20(1):13–41. doi: 10.14341/DM8664.
- Vinik A.I., Strotmeyer E.S., Nakave A.A., Patel C.V. Diabetic neuropathy in older adults. *Clin Geriatr Med.* 2008;24(3):407–v. doi: 10.1016/j.cger.2008.03.011.
- Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J., Freeman R., Horowitz M., Kempner P. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments [published correction appears in *Diabetes Care.* 2010 Dec;33(12):2725]. *Diabetes Care.* 2010;33(10):2285–2293. doi: 10.2337/dc10-1303.
- Dimitropoulos G., Tahran A.A., Stevens M.J. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2014;5(1):17–39. doi: 10.4239/wjdv5.i1.17.
- Баринев А.Н., Новосадова М.В. Вегетативная невропатия при сахарном диабете: клинические проявления, диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2011;3(2):25–33. doi: 10.14412/2074-2711-2011-143.
- Sabanayagam C., Liew G., Tai E.S., Shankar A., Lim S.C., Subramaniam T. et al. Relationship between glycated haemoglobin and microvascular complications: is there a natural cut-off point for the diagnosis of diabetes? *Diabetologia.* 2009;52(7):1279–1289. doi: 10.1007/s00125-009-1360-5.
- Popescu S., Timar B., Baderca F., Simu M., Diaconu L., Velea I., Timar R. Age as an independent factor for the development of neuropathy in diabetic patients. *Clin Interv Aging.* 2016;11:313–318. doi: 10.2147/CIA.S97295.
- Qu G.B., Wang L.L., Tang X., Wu W., Sun Y.-H. The association between vitamin D level and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: An update systematic review and meta-analysis. *J Clin Transl Endocrinol.* 2017;9:25–31. doi: 10.1016/j.jcte.2017.04.001.
- Rosenberger D.C., Blechschmidt V., Timmerman H., Wolff A., Treede R.-D. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *J Neural Transm.* 2020;127:589–624. doi: 10.1007/s00702-020-02145-7.
- Dyck P.J., Albers J.W., Andersen H., Arezzo J.C., Biessels G.-J., Bril V. et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27(7):620–628. doi: 10.1002/dmrr.1226.
- Grewal A.S., Bhardwaj S., Pandita D., Lather V., Sekhon B.S. Updates on Aldose Reductase Inhibitors for Management of Diabetic Complications and Non-diabetic Diseases. *Mini Rev Med Chem.* 2016;16(2):120–162. doi: 10.2174/1389557515666150909143737.
- Lappas M., Permezel M., Rice G.E. Advanced glycation endproducts mediate pro-inflammatory actions in human gestational tissues via nuclear factor-kappa B and extracellular signal-regulated kinase 1/2. *J Endocrinol.* 2007;193(2):269–277. doi: 10.1677/JOE-06-0081.
- Bachewal P., Gundu C., Yerra V.G., Kalvala A.K., Areti A., Kumar A. Morin exerts neuroprotection via attenuation of ROS induced oxidative damage and neuroinflammation in experimental diabetic neuropathy. *Biofactors.* 2018;44(2):109–122. doi: 10.1002/biof.1397.
- Tóbon-Velasco J.C., Cuevas E., Torres-Ramos M.A. Receptor for AGEs (RAGE) as mediator of NF-κB pathway activation in neuroinflammation and oxidative stress. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2014;13(9):1615–1626. doi: 10.2174/1871527313666140806144831.
- Oates P.J. Polyol pathway and diabetic peripheral neuropathy. *Int Rev Neurobiol.* 2002;50:325–392. doi: 10.1016/s0074-7742(02)50082-9.
- Singleton J.R., Smith A.G., Russell J.W., Feldman E.L. Microvascular complications of impaired glucose tolerance. *Diabetes.* 2003;52(12):2867–2873. doi: 10.2337/diabetes.52.12.2867.
- Boulton A.J., Malik R.A. Neuropathy of impaired glucose tolerance and its measurement. *Diabetes Care.* 2010;33(1):207–209. doi: 10.2337/dc09-1728.
- Papanas N., Ziegler D. Prediabetic neuropathy: does it exist? *Curr Diab Rep.* 2012;12(4):376–383. doi: 10.1007/s11892-012-0278-3.
- Thrainsdottir S., Malik R.A., Dahlin L.B., Wiksell P., Eriksson K.F., Rosén I. et al. Endoneurial capillary abnormalities presage deterioration of glucose tolerance and accompany peripheral neuropathy in man. *Diabetes.* 2003;52(10):2615–2622. doi: 10.2337/diabetes.52.10.2615.
- Malik R.A., Tesfaye S., Newrick P.G., Walker D., Rajbhandari S.M., Siddique I. et al. Sural nerve pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy. *Diabetologia.* 2005;48(3):578–585. doi: 10.1007/s00125-004-1663-5.
- Yagihashi S., Mizukami H., Sugimoto K. Mechanism of diabetic neuropathy: Where are we now and where to go? *J Diabetes Investig.* 2011;2(1):18–32. doi: 10.1111/j.2040-1124.2010.00070.x.
- Lozeron P., Nahum L., Lacroix C., Ropert A., Guglielmi J.-M., Said G. Symptomatic diabetic and non-diabetic neuropathies in a series of 100 diabetic patients. *J Neurol.* 2002;249(5):569–575. doi: 10.1007/s004150200066.
- Строков И.А., Фокина А.С., Ахмеджанова Л.Т., Баринев А.Н. Модернизация представлений о диабетической полиневропатии в период 2010–2018 гг. *Трудный пациент.* 2018;12(16):16–20. doi: 10.24411/2074-1995-2018-10038.
- Spallone V., Morganti R., D'Amato C., Greco C., Cacciotti L., Marfia G.A. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabet Med.* 2012;29(5):578–585. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03500.x.
- Achterberg W.P., Pieper M.J., van Dalen-Kok A.H., de Waal M.W., Husebo B.S., Lautenbacher S. et al. Pain management in patients with dementia. *Clin Interv Aging.* 2013;8:1471–1482. doi: 10.2147/CIA.S36739.
- Pickering G., Marcoux M., Chapiro S., David L., Rat P., Michel M. et al. An Algorithm for Neuropathic Pain Management in Older People. *Drugs Aging.* 2016;33(8):575–583. doi: 10.1007/s40266-016-0389-7.
- Violan C., Foguet-Boreu Q., Flores-Mateo G., Salisbury C., Blom J., Freitag M. et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: a systematic review of observational studies. *PLoS One.* 2014;9(7):e102149. doi: 10.1371/journal.pone.0102149.
- Hein C., Forgues A., Piau A., Sommet A., Vellas B., Nourhashemi F. Impact of polypharmacy on occurrence of delirium in elderly emergency patients. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15(11):850.e11–850.e15. doi: 10.1016/j.jamda.2014.08.012.
- Kaku M., Vinik A., Simpson D.M. Pathways in the diagnosis and management of diabetic polyneuropathy. *Curr Diab Rep.* 2015;15(6):609. doi: 10.1007/s11892-015-0609-2.
- Martin C.L., Albers J., Herman W.H., Cleary P., Waberski B., Greene D.A. et al. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care.* 2006;29(2):340–344. doi: 10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1549.
- Ohkubo Y., Kishikawa H., Araki E., Miyata T., Isami S., Motoyoshi S. et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascu-

- lar complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995;28(2):103–117. doi: 10.1016/0168-8227(95)01064-k.
41. Azad N, Emanuele N.V., Abaira C., Henderson W.G., Colwell J., Levin S.R. et al. The effects of intensive glycemic control on neuropathy in the VA cooperative study on type II diabetes mellitus (VA CSDM). *J Diabetes Complications.* 1999;13(5–6):307–313. doi: 10.1016/s1056-8727(99)00062-8.
 42. Calles-Escandón J., Lovato L.C., Simons-Morton D.G., Kendall D.M., Pop-Busui R., Cohen R.M. et al. Effect of intensive compared with standard glycemia treatment strategies on mortality by baseline subgroup characteristics: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care.* 2010;33(4):721–727. doi: 10.2337/dc09-1471.
 43. Chaturvedi N. Metabolic memory in the autonomic neuropathy of diabetes: implications for pathogenesis and patient care. *Circulation.* 2009;119(22):2865–2867. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.867036.
 44. Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C., Bril V., Feldman E.L., Freeman R. et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005;28(4):956–962. doi: 10.2337/diacare.28.4.956.
 45. Lin J., Bierhaus A., Bugert P., Dietrich N., Feng Y., vom Hagen F. et al. Effect of R-(+)-alpha-lipoic acid on experimental diabetic retinopathy. *Diabetologia.* 2006;49(5):1089–1096. doi: 10.1007/s00125-006-0174-y.
 46. Yi X., Maeda N. alpha-Lipoic acid prevents the increase in atherosclerosis induced by diabetes in apolipoprotein E-deficient mice fed high-fat/low-cholesterol diet. *Diabetes.* 2006;55(8):2238–2244. doi: 10.2337/db06-0251.
 47. Du X., Edelstein D., Brownlee M. Oral benfotiamine plus alpha-lipoic acid normalises complication-causing pathways in type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2008;51(10):1930–1932. doi: 10.1007/s00125-008-1100-2.
 48. Храмликин В.Н., Демидова И.Ю., Игнатова О.Ю. Оценка эффективности различных режимов пероральной терапии альфа-липоевой кислотой болевой формы диабетической периферической полинейропатии. *Сахарный диабет.* 2010;(2):28–32. doi: 10.14341/2072-0351-5670.
 49. Mijnhout G.S., Kollen B.J., Alkhalaf A., Kleefstra N., Bilo H.J.G. Alpha lipoic Acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:456279. doi: 10.1155/2012/456279.
 50. Lee W.Y., Orestes P., Latham J., Naik A.K., Nelson M.T., Vitko I. et al. Molecular mechanisms of lipoic acid modulation of T-type calcium channels in pain pathway. *J Neurosci.* 2009;29(30):9500–9509. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5803-08.2009.
 51. Ziegler D., Schatz H., Conrad F., Gries F.A., Ulrich H., Reichel G. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Deutsche Kardiologie Autonome Neuropathie. Diabetes Care.* 1997;20(3):369–373. doi: 10.2337/diacare.20.3.369.
 52. Serhiyenko V., Serhiyenko L., Serhiyenko A. Alpha-lipoic acid and diabetic cardiac autonomic neuropathy. *MOJ Public Health.* 2019;8(1):8–10. Available at: <https://medcraveonline.com/MOJPH/MOJPH-08-00276.pdf>.
 53. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J., Boulton A.J.M., Vinik A.I., Freeman R. et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with alpha-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care.* 2011;34(9):2054–2060. doi: 10.2337/dc11-0503.
 54. Attal N., Cruccu G., Baron R., Haanpää M., Hansson P., Jensen T.S., Nurmikko T. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol.* 2010;17(9):1113–e88. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x.
 55. Bril V., England J.D., Franklin G.M., Backonja M., Cohen J.A., Del Toro D.R. et al. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy—report of the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, the American Academy of Neurology, and the American Academy of Physical Medicine & Rehabilitation. *Muscle Nerve.* 2011;43(6):910–917. doi: 10.1002/mus.22092.
 56. Çakici N., Fakkal T.M., van Neck J.W., Verhagen A.P., Coert J.H. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med.* 2016;33(11):1466–1476. doi: 10.1111/dme.13083.
 57. Gibson W., Wand B.M., O'Connell N.E. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9(9):CD011976. doi: 10.1002/14651858.CD011976.pub2.

References

1. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., Malanda B., Karuranga S., Unwin N. et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th ed. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
2. Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Dedov I.I. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2019;91(10):4–13. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2019.10.000364.
3. 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.
4. Corriere M., Rooparinesingh N., Kalyani R.R. Epidemiology of diabetes and diabetes complications in the elderly: an emerging public health burden. *Curr Diab Rep.* 2013;13(6):805–813. doi: 10.1007/s11892-013-0425-5.
5. Cowie C.C., Rust K.F., Ford E.S., Eberhardt M.S., Byrd-Holt D.D., Li C. et al. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U. S. population in 1988–1994 and 2005–2006. *Diabetes Care.* 2009;32(2):287–294. doi: 10.2337/dc08-1296.
6. Brown A.F., Mangione C.M., Saliba D., Sarkisian C.A. California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(Suppl Guidelines):S265–S280. doi: 10.1046/j.1532-5415.51.5s.1.x.
7. Juster-Switlyk K., Smith A.G. Updates in diabetic peripheral neuropathy. *F1000Res.* 2016;5:F1000FacultyRev-738. doi: 10.12688/f1000research.7898.1.
8. Verrotti A., Prezioso G., Scattoni R., Chiarelli F. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:205. doi: 10.3389/fendo.2014.00205.
9. Hicks C.W., Selvin E. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2019;19(10):86. doi: 10.1007/s11892-019-1212-8.
10. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Sakharnyy Diabet = Diabetes Mellitus.* 2017;20(1):13–41. (In Russ.) doi: 10.14341/DM8664.
11. Vinik A.I., Strotmeyer E.S., Nakave A.A., Patel C.V. Diabetic neuropathy in older adults. *Clin Geriatr Med.* 2008;24(3):407–v. doi: 10.1016/j.cger.2008.03.011.
12. Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J., Freeman R., Horowitz M., Kempler P. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments [published correction appears in *Diabetes Care.* 2010 Dec;33(12):2725]. *Diabetes Care.* 2010;33(10):2285–2293. doi: 10.2337/dc10-1305.
13. Dimitropoulos G., Tahrani A.A., Stevens M.J. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2014;5(1):17–39. doi: 10.4239/wjdv.5.1.17.
14. Barinov A.N., Novosadova M.V. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus: Clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2011;3(2):25–33. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2011-143.
15. Sabanayagam C., Liew G., Tai E.S., Shankar A., Lim S.C., Subramaniam T. et al. Relationship between glycated haemoglobin and microvascular complications: is there a natural cut-off point for the diagnosis of diabetes? *Diabetologia.* 2009;52(7):1279–1289. doi: 10.1007/s00125-009-1360-5.
16. Popescu S., Timar B., Baderca F., Simu M., Diaconu L., Velea I., Timar R. Age as an independent factor for the development of neuropathy in diabetic patients. *Clin Interv Aging.* 2016;11:313–318. doi: 10.2147/CIA.S97295.
17. Qu G.B., Wang L.L., Tang X., Wu W., Sun Y.-H. The association between vitamin D level and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: An update systematic review and meta-analysis. *J Clin Transl Endocrinol.* 2017;9:25–31. doi: 10.1016/j.jcte.2017.04.001.
18. Rosenberger D.C., Blechschmidt V., Timmerman H., Wolff A., Treede R.-D. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *J Neural Transm.* 2020;127:589–624. doi: 10.1007/s00702-020-02145-7.
19. Dyck P.J., Albers J.W., Andersen H., Arezzo J.C., Biessels G.J., Bril V. et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27(7):620–628. doi: 10.1002/dmrr.1226.
20. Grewal A.S., Bhardwaj S., Pandita D., Lather V., Sekhon B.S. Updates on Aldose Reductase Inhibitors for Management of Diabetic Complications and Non-diabetic Diseases. *Mini Rev Med Chem.* 2016;16(2):120–162. doi: 10.2174/1389557515666150909143737.
21. Lappas M., Permezel M., Rice G.E. Advanced glycation endproducts mediate pro-inflammatory actions in human gestational tissues via nuclear factor-kappa B and extracellular signal-regulated kinase 1/2. *J Endocrinol.* 2007;193(2):269–277. doi: 10.1677/JOE-06-0081.
22. Bachawal P., Gundu C., Yerra V.G., Kalvala A.K., Areti A., Kumar A. Morin exerts neuroprotection via attenuation of ROS induced oxidative damage and neuroinflammation in experimental diabetic neuropathy. *Biofactors.* 2018;44(2):109–122. doi: 10.1002/biof.1397.
23. Tóbon-Velasco J.C., Cuevas E., Torres-Ramos M.A. Receptor for AGEs (RAGE) as mediator of NF-kB pathway activation in neuroinflammation and oxidative stress. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2014;13(9):1615–1626. doi: 10.2174/1871527313666140806144831.
24. Oates P.J. Polyol pathway and diabetic peripheral neuropathy. *Int Rev Neurobiol.* 2002;50:325–392. doi: 10.1016/s0074-7742(02)50082-9.
25. Singleton J.R., Smith A.G., Russell J.W., Feldman E.L. Microvascular complications of impaired glucose tolerance. *Diabetes.* 2003;52(12):2867–2873. doi: 10.2337/diabetes.52.12.2867.
26. Boulton A.J., Malik R.A. Neuropathy of impaired glucose tolerance and its measurement. *Diabetes Care.* 2010;33(1):207–209. doi: 10.2337/dc09-1728.
27. Papanas N., Ziegler D. Prediabetic neuropathy: does it exist? *Curr Diab Rep.* 2012;12(4):376–383. doi: 10.1007/s11892-012-0278-3.

28. Thrainsdottir S., Malik R.A., Dahlin L.B., Wiksell P., Eriksson K.F., Rosén I. et al. Endoneurial capillary abnormalities presage deterioration of glucose tolerance and accompany peripheral neuropathy in man. *Diabetes*. 2003;52(10):2615–2622. doi: 10.2337/diabetes.52.10.2615.
29. Malik R.A., Tesfaye S., Newrick P.G., Walker D., Rajbhandari S.M., Siddique I. et al. Sural nerve pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy. *Diabetologia*. 2005;48(3):578–585. doi: 10.1007/s00125-004-1663-5.
30. Yagihashi S., Mizukami H., Sugimoto K. Mechanism of diabetic neuropathy: Where are we now and where to go? *J Diabetes Investig*. 2011;2(1):18–32. doi: 10.1111/j.2040-1124.2010.00070.x.
31. Lozeron P., Nahum L., Lacroix C., Ropert A., Guglielmi J.-M., Said G. Symptomatic diabetic and non-diabetic neuropathies in a series of 100 diabetic patients. *J Neurol*. 2002;249(5):569–575. doi: 10.1007/s004150200066.
32. Stokov I.A., Fokina A.S., Akhmedzhanova L.T., Barinov A.N. Modernization of Diabetic Polyneuropathy Understanding during 2010–2018. *Trudny patsient = Difficult Patient*. 2018;12(16):16–20. (In Russ.) doi: 10.24411/2074-1995-2018-10038.
33. Spallone V., Morganti R., D'Amato C., Greco C., Cacciotti L., Marfia G.A. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabet Med*. 2012;29(5):578–585. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03500.x.
34. Achterberg W.P., Pieper M.J., van Dalen-Kok A.H., de Waal M.W., Husebo B.S., Lautenbacher S. et al. Pain management in patients with dementia. *Clin Interv Aging*. 2013;8:1471–1482. doi: 10.2147/CIA.S36739.
35. Pickering G., Marcoux M., Chapiro S., David L., Rat P., Michel M. et al. An Algorithm for Neuropathic Pain Management in Older People. *Drugs Aging*. 2016;33(8):575–583. doi: 10.1007/s40266-016-0389-7.
36. Violan C., Foguet-Boreu Q., Flores-Mateo G., Salisbury C., Blom J., Freitag M. et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: a systematic review of observational studies. *PLoS One*. 2014;9(7):e102149. doi: 10.1371/journal.pone.0102149.
37. Hein C., Forgues A., Piau A., Sommet A., Vellas B., Nourhashemi F. Impact of polypharmacy on occurrence of delirium in elderly emergency patients. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(11):850.e11–850.e15. doi: 10.1016/j.jamda.2014.08.012.
38. Kaku M., Vinik A., Simpson D.M. Pathways in the diagnosis and management of diabetic polyneuropathy. *Curr Diab Rep*. 2015;15(6):609. doi: 10.1007/s11892-015-0609-2.
39. Martin C.L., Albers J., Herman W.H., Cleary P., Waberski B., Greene D.A. et al. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care*. 2006;29(2):340–344. doi: 10.2337/diacare.29.02.06.dco5-1549.
40. Ohkubo Y., Kishikawa H., Araki E., Miyata T., Isami S., Motoyoshi S. et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995;28(2):103–117. doi: 10.1016/0168-8227(95)01064-k.
41. Azad N., Emanuele N.V., Abaira C., Henderson W.G., Colwell J., Levin S.R. et al. The effects of intensive glycemic control on neuropathy in the VA cooperative study on type II diabetes mellitus (VA CSDM). *J Diabetes Complications*. 1999;13(5–6):307–313. doi: 10.1016/s1056-8727(99)00062-8.
42. Calles-Escandón J., Lovato L.C., Simons-Morton D.G., Kendall D.M., Pop-Busui R., Cohen R.M. et al. Effect of intensive compared with standard glycemia treatment strategies on mortality by baseline subgroup characteristics: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*. 2010;33(4):721–727. doi: 10.2337/dc09-1471.
43. Chaturvedi N. Metabolic memory in the autonomic neuropathy of diabetes: implications for pathogenesis and patient care. *Circulation*. 2009;119(22):2865–2867. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.867036.
44. Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C., Bril V., Feldman E.L., Freeman R. et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28(4):956–962. doi: 10.2337/diacare.28.4.956.
45. Lin J., Bierhaus A., Bugert P., Dietrich N., Feng Y., vom Hagen F. et al. Effect of R-(+)-alpha-lipoic acid on experimental diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2006;49(5):1089–1096. doi: 10.1007/s00125-006-0174-y.
46. Yi X., Maeda N. alpha-Lipoic acid prevents the increase in atherosclerosis induced by diabetes in apolipoprotein E-deficient mice fed high-fat/low-cholesterol diet. *Diabetes*. 2006;55(8):2238–2244. doi: 10.2337/db06-0251.
47. Du X., Edelstein D., Brownlee M. Oral benfotiamine plus alpha-lipoic acid normalises complication-causing pathways in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2008;51(10):1930–1932. doi: 10.1007/s00125-008-1100-2.
48. Khramilin V.N., Demidova I.Yu., Ignatova O.Yu. Evaluation of effectiveness of different modes of per os therapy of painful diabetic peripheral polyneuropathy with alpha-lipoic acid. *Sakharnyi diabet = Diabetes mellitus*. 2010;13(2):28–32. (In Russ.) doi: 10.14341/2072-0351-5670.
49. Mijnhout G.S., Kollen B.J., Alkhalaf A., Kleefstra N., Bilo H.J.G. Alpha lipoic Acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:456279. doi: 10.1155/2012/456279.
50. Lee W.Y., Orestes P., Latham J., Naik A.K., Nelson M.T., Vitko I. et al. Molecular mechanisms of lipoic acid modulation of T-type calcium channels in pain pathway. *J Neurosci*. 2009;29(30):9500–9509. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5803-08.2009.
51. Ziegler D., Schatz H., Conrad F., Gries F.A., Ulrich H., Reichel G. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie*. *Diabetes Care*. 1997;20(3):369–373. doi: 10.2337/diacare.20.3.369.
52. Serhiyenko V., Serhiyenko L., Serhiyenko A. Alpha-lipoic acid and diabetic cardiac autonomic neuropathy. *MOJ Public Health*. 2019;8(1):8–10. Available at: <https://medcraveonline.com/MOJPH/MOJPH-08-00276.pdf>.
53. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J., Boulton A.J.M., Vinik A.I., Freeman R. et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with alpha-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2054–2060. doi: 10.2337/dc11-0503.
54. Attal N., Cruccu G., Baron R., Haanpää M., Hansson P., Jensen T.S., Nurmikko T. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010;17(9):1113–e88. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x.
55. Bril V., England J.D., Franklin G.M., Backonja M., Cohen J.A., Del Toro D.R. et al. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy—report of the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, the American Academy of Neurology, and the American Academy of Physical Medicine & Rehabilitation. *Muscle Nerve*. 2011;43(6):910–917. doi: 10.1002/mus.22092.
56. Çakici N., Fakkal T.M., van Neck J.W., Verhagen A.P., Coert J.H. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med*. 2016;33(11):1466–1476. doi: 10.1111/dme.13083.
57. Gibson W., Wand B.M., O'Connell N.E. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9(9):CD011976. doi: 10.1002/14651858.CD011976.pub2.

Информация об авторе:

Чердак Мария Алексеевна, к.м.н., ассистент кафедры болезней старения 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: maria.cherdak@yandex.ru

Мхитарян Элен Араиковна, к.м.н., доцент кафедры болезней старения факультета дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; Обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 129226, Россия, Москва, ул. Леонова 1-я, д.16

Information about the author:

Maria A. Cherdak, Cand. of Sci. (Med.), Teaching Assistant, Chair for Aging Associated Diseases, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: maria.cherdak@yandex.ru

Elen A. Mkhitarian, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Aging Associated Diseases, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Economically Autonomous Structural Subdivision “Russian Gerontological Research and Clinical Centre” of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 16, Leonova 1 St., Moscow, 129226, Russia

Персонализированный междисциплинарный подход к лечению хронической боли в нижней части спины: клиническое наблюдение

В.А. Головачева✉, ORCID: 0000-0002-2752-4109, e-mail: xoxo.veronica@gmail.com

А.А. Головачева, ORCID: 0000-0002-2845-7323, e-mail: angelika.golovacheva@gmail.com

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

Резюме

Неспецифическая (скелетно-мышечная) боль – самая частая причина боли в нижней части спины (БНЧС). Особую проблему представляет хроническая неспецифическая БНЧС, т. к. она значительно снижает качество жизни и функциональную активность пациента. Диагноз хронической неспецифической БНЧС ставится после исключения специфической причины боли, дискогенной радикулопатии и поясничного стеноза. К сожалению, пациентам с хронической неспецифической БНЧС часто ставятся неправильные диагнозы, игнорируются факторы хронизации боли («желтые флажки») и назначается неэффективное лечение. Представлено клиническое наблюдение пациента с хронической неспецифической БНЧС, которому изначально был поставлен ошибочный диагноз «Остеохондроз позвоночника» и проводимое лечение было неэффективно. Персонализированный междисциплинарный подход к лечению позволил справиться с болью в спине и вернуть пациента к прежней повседневной активности. План лечения пациента включал нелекарственные методы лечения (образовательная беседа, физическая активность, майндфулнесс, когнитивно-поведенческая терапия) и рациональную фармакотерапию (нестероидное противовоспалительное средство, НПВС). В клиническом наблюдении показана эффективность и хорошая переносимость НПВС – декскетопрофена (в форме препаратов Дексалгин и Дексалгин 25), который назначался по ступенчатой схеме в течение 5 дней. В соответствии с современными рекомендациями, НПВС – это препараты первой линии при хронической неспецифической БНЧС. Представлены результаты клинических исследований по эффективности и безопасности при боли в спине таких НПВС, как декскетопрофен и нимесулид. При затянувшемся обострении обсуждается возможность назначения декскетопрофена с последующим переходом на нимесулид.

Ключевые слова: хроническая боль в спине, лечение, междисциплинарный подход, декскетопрофен, нимесулид

Для цитирования: Головачева В.А., Головачева А.А. Персонализированный междисциплинарный подход к лечению хронической боли в нижней части спины: клиническое наблюдение. *Медицинский совет.* 2020;(11):64–69. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-64-69.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Personalized, interdisciplinary approach to the treatment of chronic low back pain: clinical observation

Veronika A. Golovacheva✉, ORCID: 0000-0002-2752-4109, e-mail: xoxo.veronica@gmail.com

Anzhelika A. Golovacheva, ORCID: 0000-0002-2845-7323, e-mail: angelika.golovacheva@gmail.com

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

Abstract

Nonspecific (musculoskeletal) pain is the most common cause of low back pain (LBP). Chronic nonspecific LBP is a particular problem, as it significantly reduces the quality of life and functional activity of the patient. The diagnosis of chronic non-specific LBP is made after exclusion of a specific cause of pain, discogenic radiculopathy and lumbar stenosis. Unfortunately, patients with chronic non-specific LBP are often misdiagnosed, pain chronization factors ("yellow flags") are ignored and ineffective treatment is prescribed. Clinical observation of a patient with chronic non-specific LBP, who was initially wrongly diagnosed with spinal osteochondrosis and the treatment was ineffective, is presented. A personalized, multidisciplinary approach to treatment allowed the patient to cope with back pain and to return to his previous daily activities. The patient's treatment plan included non-drug methods of treatment (educational conversation, physical activity, mindfulness, cognitive-behavioural therapy) and rational pharmacotherapy (non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID). Clinical observation showed the efficacy and good tolerability of NSAID - dexketoprofen (in the form of Dexalgin and Dexalgin 25), which was administered in a stepwise scheme for 5 days. According to modern recommendations, NSAIDs are first-line drugs in chronic non-specific LBP. The results of clinical studies on efficacy and safety in back pain of such NSAIDs as dexketoprofen and nimesulide are presented. In case of prolonged exacerbation the possibility of dexketoprofen prescription with subsequent transition to nimesulide is discussed.

Keywords: chronic back pain, treatment, interdisciplinary approach, dexketoprofen, nimesulide

For citation: Golovacheva V.A., Golovacheva A.A. Personalized, interdisciplinary approach to the treatment of chronic low back pain: clinical observation. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(11):64–69. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-64-69.

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

ВВЕДЕНИЕ

Боль в нижней части спины (БНЧС) – одна из ведущих причин нетрудоспособности взрослого населения во всех развитых странах мира [1]. Обычно у 60% пациентов с БНЧС через несколько недель после ее возникновения наблюдается выздоровление [2], но у 40% продолжительность боли увеличивается и возрастает риск хронизации боли [3]. В 90% случаев хроническая боль в спине является неспецифической (скелетно-мышечной).

Распространенность хронической неспецифической БНЧС у взрослого населения составляет 23% [4]. В практической деятельности пациентам с хронической неспецифической БНЧС часто устанавливаются неправильные диагнозы, боль связывают с наличием остеохондроза, дегенеративно-дистрофических изменений и межпозвонковых грыж, которые не оказывают компрессии на структуры нервной системы [5]. Хроническое течение боли в спине часто поддерживается неправильным образом жизни пациента, неправильными представлениями о причинах боли в спине, тревожными мыслями по поводу боли, игнорированием сочетанных проблем (инсомнии, тревоги, депрессии) и назначением неэффективных методов лечения.

Диагноз хронической неспецифической БНЧС основывается на исключении специфической причины боли, дискогенной радикулопатии и поясничного стеноза [6]. Персонализированный подход к ведению пациента, назначение современных нелекарственных методов и рациональной фармакотерапии позволяет помочь большинству пациентов с хронической неспецифической БНЧС. Приводим клинический пример успешного ведения пациента с хронической неспецифической БНЧС с помощью персонализированного междисциплинарного подхода.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент М. 46 лет предъявляет жалобы на боль умеренной интенсивности (5–6 баллов по ВАШ) в пояснично-крестцовой области, усиливающуюся при движении, длительном сидении, ходьбе. Боль распространяется от поясницы в ягодичную область и по задней поверхности правого бедра до колена. Боли в спине беспокоят с 34 лет, когда пациент прекратил занятия спортом (легкая атлетика), стал много сидеть за компьютером (в связи с профессиональной деятельностью), меньше ходить пешком и в основном перемещаться по городу на автомобиле. Эпизоды болей в спине возникали с частотой примерно 1–2 раза в год, продолжались от 5 до 10 дней, облегчались приемом НПВС. Последнее обострение боли в спине произошло 5 мес. назад во время дачных работ. При активном расспросе пациента было выявлено, что в течение года его беспокоит нарушение сна (трудности засыпания, ночные пробуждения), эпизоды сердцебиения, затруднения дыхания и тревоги. В течение последних двух лет наблюдается эмоциональное перенапряжение на работе, есть страх потерять работу.

Пациент обратился в частную клинику на консультацию к неврологу. Было проведено МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника, выявлены признаки дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника, протрузии межпозвонковых дисков на уровнях L3-L4, L4-L5. Исключена ревматологическая, инфекционная патология на основании анализов крови. Пациенту был поставлен диагноз «Остеохондроз позвоночника», назначено лечение нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), хондропротекторами курсом в течение 14 дней. Во время приема препаратов наблюдалось облегчение боли, после прекращения приема – возобновление болей. Пациент проходил курсы физиотерапии, массажа, с небольшим кратковременным эффектом. Пациенту было рекомендовано снизить физическую активность, носить специальный фиксирующий пояс на пояснице, что также не помогало пациенту выздороветь. В итоге у пациента сформировались ошибочные представления о своей болезни: «Спина болит из-за остеохондроза позвоночника и грыж», «У меня серьезное трудноизлечимое заболевание», «Мне не справиться с болью, ведь что я только не пробовал из терапии, но ничего не помогает», «Из-за боли я потеряю работу», «Мне придется делать операцию на позвоночнике».

Пациент не страдает сочетанными соматическими или инфекционными заболеваниями. Соматический осмотр пациента – без особенностей. В неврологическом статусе не выявлено очаговой неврологической симптоматики. При нейроортопедическом обследовании обнаружены сглаженность поясничного лордоза, небольшое усиление боли при наклоне вправо. Напряжение и болезненность при пальпации длинных мышц спины на поясничном уровне. Пальпация проекции фасеточных суставов не провоцирует боль. Отсутствует феномен централизации при повторном сгибании, боль не усиливается при перкуссии позвоночных структур. Симптомы натяжения нервных корешков (Ласега, Вассермана) отрицательные. Отмечается болезненность при глубокой пальпации в проекции крестцово-подвздошного сочленения справа, с воспроизведением типичного паттерна боли, симптомы блока крестцово-подвздошного сочленения, болезненность в тестах на сжатие и растяжение таза. Проба Патрика на движение в тазобедренном суставе отрицательная, перкуссия тазобедренного сустава безболезненная. По результатам Госпитальной шкалы тревоги и депрессии выявлена субклиническая депрессия (8 баллов по субшкале депрессии) и клинически выраженная тревога (15 баллов по субшкале тревоги).

Ввиду наличия психовегетативных симптомов, нарушения сна, клинически выраженной тревоги по результатам Госпитальной шкалы тревоги и депрессии, пациент был консультирован эндокринологом, кардиологом, психиатром. Эндокринной и кардиологической патологии не выявлено. Психиатр диагностировал «Паническое расстройство без агорафобии», рекомендовал психотерапию в комбинации или без с антидепрессантами.

На основании жалоб, клинической картины заболевания и данных осмотра был поставлен клинический диа-

гноз «Хроническая люмбоишиалгия. Дисфункция крестцово-подвздошного сочленения справа. Мышечно-тонический болевой синдром на поясничном уровне. Сочетанно: Паническое расстройство без агорафобии». На основании междисциплинарного подхода¹ и современных рекомендаций [6–8] был разработан персонализированный план лечения пациента, который включал нелекарственные и лекарственные методы:

1. Образовательная беседа с пациентом о причинах и механизмах боли, благоприятном прогнозе, современных возможностях лечения боли в спине.
2. Ступенчатый курс приема НПВС по схеме: декскетопрофен (Дексалгин) по 2 мл внутримышечно 3 раза в день в течение 1-го и 2-го дня лечения, декскетопрофен (Дексалгин 25) по 25 мг перорально по 3 раза в день с 3-го по 5-й день лечения
3. Физическая активность в форме 10 занятий по лечебной гимнастике под руководством врача лечебной физкультуры, ежедневные самостоятельные занятия по лечебной гимнастике в течение 30 минут, ежедневные пешие прогулки.
4. Упражнения по майндфулнесс (терапии осознанности) в течение 8 нед.
5. Индивидуальные сессии когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) в течение 16 нед.

Через 5 дней от начала лечения (по завершении приема декскетопрофена) пациент отметил снижение боли до 2 баллов по ВАШ и улучшение функциональной активности в течение дня, благодаря чему пациент смог активно участвовать в занятиях по лечебной гимнастике, релаксации и терапии осознанности, улучшилось настроение, появилась мотивация к дальнейшему лечению и прохождению когнитивно-поведенческой терапии. Пациент хорошо переносил терапию декскетопрофеном, побочных эффектов не наблюдалось. Через 3 мес. от начала лечения пациента не беспокоили боли в спине, нормализовался сон, панические атаки не возникали, по результатам Госпитальной шкалы тревоги и депрессии отсутствовали симптомы тревоги и депрессии. Через 6 мес. от начала лечения достигнутые положительные результаты сохранялись.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует типичную клиническую практику ведения пациентов с хронической неспецифической БНЧС. Пациенту М. 46 лет при обращении в частную клинику был поставлен ошибочный диагноз «Остеохондроз позвоночника», из-за чего у пациента сформировались неправильные представления о болезни, произошла катастрофизация боли. В нашей стране наблюдается гипердиагностика остеохондроза [3]. К сожалению, часто отсутствует понимание, что такое остеохондроз. Ошибочный диагноз «Остеохондроз позвоночника» устанавливается пациен-

там с туннельными невропатиями верхних конечностей, мигрени, головной болью напряжения, скелетно-мышечными болями в шее и плечах, тревожными расстройствами, первичными вестибулопатиями [5, 9–12]. В 1980-е гг. Я.Ю. Попелянский сформулировал следующее определение остеохондроза: «полифакториальное дегенеративное заболевание двигательного сегмента, поражающее первично межпозвоноковый диск, а вторично – другие отделы позвоночника, опорно-двигательного аппарата и нервную систему» [3]. У многих врачей сложилось неправильное представление, что остеохондроз – это все дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника [3]. Ошибочно считают, что грыжи межпозвоноковых дисков и дискогенные радикулопатии – это проявления остеохондроза позвоночника [1, 3, 5]. Однако в Международной классификации болезней 10-го пересмотра грыжи дисков, радикулопатии обозначаются определенными кодами и являются самостоятельными нозологиями². В современной англоязычной литературе «остеохондроз позвоночника» не считается причиной боли в спине [3, 5]. Остеохондроз представляет собой естественный процесс дегенерации (старения) структур позвоночника, наблюдается в разной степени у всех людей и существенно нарастает с возрастом. Поэтому если пациенту с болью в спине ранее был установлен «Остеохондроз позвоночника», то необходимо провести ревизию этого диагноза [5]. После этого будут выявлены другие заболевания, объясняющие жалобы пациента на боль в спине. В большинстве случаев у пациентов будет определяться неспецифическая скелетно-мышечная боль [3, 5].

У пациента М. не было выявлено красных флажков – симптомов и признаков,стораживающих врача в отношении вторичного (симптоматического) генеза головной боли [6]. Проведенные неврологическое и ортопедическое обследования не выявили признаков поражения корешковых структур, центральных дискогенных болей, фасеточных и тазобедренных суставов. Однако были выявлены напряжение и болезненность длинных мышц спины на поясничном уровне, положительны провокационные пробы, типичные для дисфункции крестцово-подвздошного сочленения. После исключения органической патологии психовегетативных симптомов (эпизодов сердцебиения, затруднений дыхания и тревоги) на основании результатов эндокринологического и кардиологического исследования, после оценки образа жизни и образа мышления пациента, консультации психиатра было диагностировано сочетанное невротическое заболевание – паническое расстройство. На основании представленных данных поставлен диагноз «Хроническая неспецифическая люмбоишиалгия. Дисфункция крестцово-подвздошного сочленения справа. Мышечно-тонический болевой синдром на поясничном уровне. Сочетанно: Паническое расстройство без агорафобии». По Международной классификации болезней 10-го пересмотра

¹ National Institute for Health and Care Excellence. Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management (NICE guideline NG59). 2016. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng59>.

² World Health Organization. International Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. World Health Organization: Geneva. 1992. Available at: <http://www.who.int/classifications/icd/icd10updates/en/index.html>.

«Хроническая неспецифическая люмбоишалгия» соответствует коду диагноза M54.5 «Боль внизу спины»³.

В связи с неправильной диагностикой в частной клинике пациенту было назначено неадекватное лечение: прием хондропротекторов, ограничение физической активности, ношение фиксирующего пояса, курсы таких пассивных методов лечения, как массаж и физиотерапия. Пациенту была назначена терапия НПВС-препаратами, которые считаются эффективными при хронической неспецифической БНЧС [6–8]. Курс НПВС приносил пациенту М. облегчение боли, но ввиду общего неправильного подхода к лечению пациент не выздоравливал, боли в спине возобновлялись.

Очевидно, что хроническое течение боли в спине у пациента М. связано с наличием «желтых» флажков – факторов, способствующих хронизации боли. К таким факторам у пациента М. относятся неправильные представления о боли в спине, катастрофизация боли, ограничительное болевое поведение со сниженной физической активностью, нарушение сна, тревога, эмоциональное напряжение на работе. В соответствии с анамнезом заболевания предшествующие попытки лечения хронической боли в спине были неэффективны, т. к. игнорировалось наличие «желтых» флажков у пациента М. Персонализированный междисциплинарный подход, учитывающий факторы хронизации боли, показал свою эффективность в ведении пациента. Образовательная беседа с пациентом – первый и важный этап в лечении хронической неспецифической БНЧС, о чем свидетельствуют российские, европейские и северо-американские рекомендации [6–8]. Подчеркивается значимость образовательной беседы с пациентом, в которой врач рассказывает о причинах и механизмах неспецифической боли в спине, методах лечения и благоприятном прогнозе. На клиническом примере показано, что отсутствие правильной информации о боли в спине способствовало формированию неправильных, катастрофизирующих представлений о заболевании. Лечебная гимнастика обладает высокой эффективностью в лечении пациентов с хронической болью в спине, что отмечено во всех современных терапевтических рекомендациях [6–8]. Пациент М. занимался лечебной гимнастикой под руководством специалиста в течение 10 тренировок, а затем выполнял упражнения самостоятельно. КПТ – метод психотерапии с доказанной эффективностью в лечении хронической неспецифической БНЧС [3, 5–8]. КПТ позволяет справиться с тревожными мыслями и страхами, изменить ограничительное болевое поведение, мотивировать пациента к физической активности. Майндфулнесс также относится к психологическим методам и представляет собой специальные упражнения, направленные на снижение тревоги, повышение концентрации внимания на текущем моменте и развитие способности получать удовольствие от жизни. С помощью КПТ и майндфулнесса удалось снизить уровень тревоги, катастрофизации боли, нормализовать сон,

повысить физическую активность и справиться с паническим расстройством пациента.

В соответствии с российским, северо-американским и европейскими руководствами, НПВС – препараты выбора в лечении хронической неспецифической БНЧС [6–8]. В приведенном клиническом примере пациенту М. была назначена ступенчатая терапия НПВС. Пациент получал декскетопрофен – неселективный ингибитор ЦОГ. Лечение проводилось по рекомендуемой терапевтической схеме: декскетопрофен (Дексалгин) по 2 мл внутримышечно 3 раза в день в течение 1-го и 2-го дня лечения, декскетопрофен (Дексалгин 25) по 25 мг перорально по 3 раза в день с 3-го по 5-й день лечения [13].

Декскетопрофен – это правовращающий (S(+)) изомер кетопрофена [14]. Известно, что кетопрофен представляет собой смесь двух стереоизомеров – правовращающего и левовращающего. Правовращающий стереоизомер обладает сильно выраженным антиноцицептивным эффектом, а у левовращающего этот эффект выражен слабо. При этом левовращающий стереоизомер значительно увеличивает частоту развития побочных эффектов. Для обеспечения высокой терапевтической эффективности и повышения безопасности из рацемической смеси был выделен правовращающий (S(+)) изомер, синтезирована водорастворимая трометамоловая соль декскетопрофена и созданы оригинальные препараты Дексалгин и Дексалгин 25.

Эффективность и безопасность терапии декскетопрофеном при болевых синдромах, в частности при боли БНЧС, подтверждена результатами рандомизированных контролируемых исследований. R.A. Moore и J. Barden провели систематический обзор 35 исследований по применению декскетопрофена при острых и хронических болях различной этиологии, включавших в общей сложности 6 380 пациентов [15]. Авторы заключили, что декскетопрофен не уступает по своей эффективности другим НПВС и комбинированным опиоид- или парацетамол-содержащим препаратам. Не наблюдалось серьезных нежелательных явлений среди пациентов, получавших декскетопрофен. В сравнительном исследовании эффективности декскетопрофена и диклофенака у 185 пациентов с хронической болью в нижней части спины декскетопрофен продемонстрировал значимое превосходство в отношении обезболивающего эффекта и снижения степени инвалидизации по шкале Освестри с 1-й нед. терапии и до конца наблюдения [16]. Авторы сообщили, что в результате терапии декскетопрофеном пациенты быстрее восстанавливали привычную физическую активность, быстрее могли вернуться к работе.

В сравнительном исследовании Э. Соловьевой с соавт. изучалась эффективность и безопасность лечения обострений боли в спине по схеме, включавшей декскетопрофен (в форме препаратов Дексалгин и Дексалгин 25) и нимесулид (в форме препарата Нимесил) [13]. Исследование включало 60 пациентов со средним возрастом $45,82 \pm 13,7$ года. Среди пациентов 65% страдали неспецифической скелетно-мышечной болью, 35% – дискогенной радикулопатией. Все пациенты были рандоми-

³ World Health Organization. International Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. World Health Organization: Geneva, 1992. Available at: <http://www.who.int/classifications/icd/icd10updates/en/index.html>.

зированны в 2 терапевтические группы. В первой группе пациенты получали декскетопрофен в течение 5 дней по схеме, описанной выше у нашего пациента М. Во второй группе пациенты получали такую же схему лечения декскетопрофеном в течение 5 дней, а с 6-го по 19-й день лечения им назначали нимесулид (Нимесил) в дозе по 100 мг 2 раза в день перорально. умеренно селективным ингибитором ЦОГ-2. Авторы сообщили об эффективности и безопасности лечения во всех двух группах. Было отмечено, что добавление нимесулида с 6-го дня повышает эффективность лечения при затянувшемся обострении боли в спине. В данной ситуации назначение нимесулида – умеренно селективного ингибитора ЦОГ-2 – преследует цель уменьшить вероятность нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта.

Нимесулид зарегистрирован в более чем 50 странах мира. В России нимесулид входит в число препаратов, которые наиболее часто назначаются для купирования болевого синдрома различной локализации [17]. По результатам многоцентрового контролируемого исследования риск кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта оказался минимальным на фоне приема нимесулида, ибупрофена и ацеклофенака по сравнению с другими НПВС [18]. Преимущества нимесулида продемонстрированы в эпидемиологическом исследовании, в котором было проанализировано 10 608 сообщений о серьезных нежелательных явлениях при применении НПВС в период с 1988 по 2000 г. в одном из регионов Италии [19]. Нимесулид оказался самым назначаемым НПВС. Количество желудочно-кишечных осложнений на фоне приема нимесулида было в два раза меньше (10,4%), чем при назначении диклофенака (21,2%), кетопрофена (21,7%) и пироксикама (18,6%). Кроме того, у пожилых пациентов диклофенак и пироксикам демонстрировали высокую токсичность по сравнению с нимесулидом и кетопрофеном. Эффективность нимесулида при неспецифических болях в спине подтверждена клиническими исследованиями и большим опытом его применения в реальной практике [20].

Нимесулид назначается при умеренной или выраженной боли в спине перорально по 100 мг 2 раза в день. Общая длительность использования нимесулида при болях в спине составляет обычно 2–4 нед.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, хроническая неспецифическая БНЧС – распространенное заболевание, которое значительно снижает качество жизни и функциональную активность. В клиническом примере продемонстрирована важность выявления факторов хронизации боли в спине: неправильных представлений о заболевании, катастрофизации боли, ограничительного болевого поведения, симптомов тревоги и депрессии, наличия сочетанного невротического расстройства, стрессовых событий в жизни. С учетом анамнеза заболевания, факторов хронизации боли, данных неврологического осмотра и современных рекомендаций по терапии хронической неспецифической БНЧС был разработан персонализированный междисциплинарный подход к лечению пациента. Программа лечения включала образовательную беседу, рациональную фармакотерапию, физическую активность (лечебную гимнастику, пешую ходьбу), майндфулнесс, когнитивно-поведенческую терапию. В качестве рациональной фармакотерапии пациенту был назначен препарат НПВС декскетопрофен (в форме Дексалгина и Дексалгина 25). Были отмечены хорошая переносимость декскетопрофена и его выраженный обезболивающий эффект. Через 3 месяца персонализированного междисциплинарного лечения пациента не беспокоили боли в спине и панические атаки, нормализовался сон, улучшилось настроение и повысилась повседневная активность. Длительный период наблюдения за пациентом (6 мес.) показал стабильность достигнутого клинического эффекта.



Поступила / Received 15.06.2020

Поступила после рецензирования / Revised 01.07.2020

Принята в печать / Accepted 02.07.2020

Список литературы

- Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. *Боль в спине*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 368 с.
- Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурыканов М.В., Сыровегин А.В. Результаты открытого мультицентрового исследования «МЕРИДИАН» по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей. *Российский журнал боли*. 2012;(3–4):10–14. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20343058>.
- Парфенов В.А., Исайкин А.И. *Боли в нижней части спины: мифы и реальность*. М.: ИМА-ПРЕСС; 2016. 104 с.
- Кукушкин М.Л., Табеева Г.Р., Подчуфарова Е.В.; Яхно Н.Н. (ред.). *Болевой синдром: патофизиология, клиника, лечение. Клинические рекомендации*. 2-е изд. М.: ИМА-ПРЕСС; 2014. 72 с.
- Парфенов В.А., Головачева В.А. *Хроническая боль и ее лечение в неврологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 288 с.
- Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С., Кукушкин М.Л., Чурыканов М.В., Головачева В.А. и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(25):7–16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-25-7-16.
- Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M., Forciea M.A. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):514–530. doi: 10.7326/M16-2367.
- Oliveira C.B., Maher C.G., Pinto R.Z., Traeger A.C., Lin C.C., Chenot J.F. et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J*. 2018;27(11):2791–2803. doi: 10.1007/s00586-018-5673-2.
- Головачева В.А., Парфенов В.А., Табеева Г.Р., Осипова В.В., Смулевич А.Б., Андрищенко А.В., Головачева А.А. Оптимизация ведения пациентов с хронической ежедневной головной болью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(2):4–9. doi: 10.17116/jnevro2017117214-9.
- Гильвег А.С., Парфенов В.А., Евзинов Г.Ю. Вопросы диагностики и лечения синдрома запястного канала. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(25):46–51. doi: 10.14412/2074-2711-2019-25-46-51.
- Антоненко Л.М., Парфенов В.А. Специализированный подход к диагностике и лечению головокружения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(1):56–60. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-56-60.
- Исайкин А.И., Иванова М.А., Кавелина А.В., Черненко О.А. Дискогенная боль в пояснице. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(3):88–94. doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-88-94.
- Соловьева Э.Ю., Карнеев А.Н., Федин А. Сочетанное применение Дексалгина и Нимесила в стадии обострения дорсопатии. *Врач*. 2007;(3):67–71. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12974322>.
- Соловьева Э.Ю., Карнеев А.Н., Иванов А.Н., Джутова Э.Д. Декскетопрофен в лечении острой боли в спине. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия*. 2012;(5):36–40. Режим доступа: <https://www.umedp.ru/upload/iblock/8c1/8c182cde09801d0367615e2c18fb49a1.pdf>.
- Moore R.A., Barden J. Systematic review of dextketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol*. 2008;8:11. doi: 10.1186/1472-6904-8-11.

16. Rainsford K.D. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology*. 2006;14(3-4):120-137. doi: 10.1007/s10787-006-1505-9.
 17. Alexeeva L.I., Karateev A.E., Popkova T.V., Novikova D.S., Sharapova E.N., Markelova E.P., Nasonov E.L. Эффективность и безопасность длительного применения нimesулида у больных остеоартрозом: результаты 12-месячного открытого контролируемого исследования ДИНАМО (Длительное Использование Нимесулида при Артрозе Многофакторная Оценка). *Научно-практическая ревматология*. 2009;47(4):64-72. doi: 10.14412/1995-4484-2009-1152.
 18. Laporte J.R., Ibáñez L., Vidal X., Vendrell L., Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf.* 2004;27(6):411-420. doi: 10.2165/00002018-200427060-00005.
 19. Conforti A., Leone R., Moretti U., Mozzo F., Velo G. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area. *Drug Saf.* 2001;24(14):1081-1090. doi: 10.2165/00002018-200124140-00006.
 20. Подчуфарова Е.В. Боль в пояснично-крестцовой области: диагностика и лечение. *РМЖ*. 2005;(27):1893-1899. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Boly_v_poyasnichno-krestcovoy_oblastidiagnostika_lechenie/.
-
- ## References
-
1. Podchufarova E.V., Yakhno N.N. *Backache*. Moscow: GEHOTAR-Media; 2010. 368 p. (In Russ.)
 2. Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Syrovegin A.V. The results of open multicenter study "MERIDIAN" for assessment of pain syndromes prevalence in ambulatory and therapeutic preferences of physicians. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain*. 2012;(3-4):10-14. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20343058>.
 3. Parfenov V.A., Isaikin A.I. *Pain in the lower back: myths and reality*. Moscow: IMA-PRESS; 2016. 104 p. (In Russ.)
 4. Kukushkin M.L., Tabeeva G.R., Podchufarova E.V.; Yakhno N.N. (ed.). *Pain syndrome: pathophysiology, clinic, treatment. Clinical guidelines*. 2nd ed. Moscow: IMA-PRESS; 2014. 72 p. (In Russ.)
 5. Parfenov V.A., Golovacheva V.A. *Chronic pain and its treatment in neurology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 288 p. (In Russ.)
 6. Parfenov V.A., Yakhno N.N., Davydov O.S., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Golovacheva V.A. et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(25):7-16. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2019-25-7-16.
 7. Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M., Forciea M.A. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):514-530. doi: 10.7326/M16-2367.
 8. Oliveira C.B., Maher C.G., Pinto R.Z., Traeger A.C., Lin C.C., Chenot J.F. et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J*. 2018;27(11):2791-2803. doi: 10.1007/s00586-018-5673-2.
 9. Golovacheva V.A., Parfenov V.A., Tabeeva G.R., Osipova V.V., Smulevich A.B., Andrushchenko A.V., Golovacheva A.A. The optimization of management of chronic daily headache patients. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(2):4-9. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro2017117214-9.
 10. Gilveg A.S., Parfenov V.A., Evzikov G.Yu. Carpal tunnel syndrome: issues of diagnosis and treatment. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(25):46-51. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2019-25-46-51.
 11. Antonenko L.M., Parfenov V.A. A specialized approach to diagnosing and treating vertigo. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(1):56-60. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-56-60.
 12. Isaikin A.I., Ivanova M.A., Kavelina A.V., Chernenko O.A. Lumbar discogenic pain. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(3):88-94. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-88-94.
 13. Soloveva E., Karneev A., Fedin A. Combined use of Dexamol and Nimesil in the stage of dorsopathy exacerbation. *Vrach = Doctor*. 2007;(3):67-71. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12974322>.
 14. Soloveva E.Yu., Karneev A.N., Ivanov A.N., Dzhutova E.D. Декскетопрофен в лечении острой боли в спине. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psikiatriya = Effective Pharmacotherapy. Neurology and Psychiatry*. 2012;(5):36-40. (In Russ.) Available at: <https://www.umedp.ru/upload/iblock/8c1/8c182cde09801d0367615e2c18fb49a1.pdf>.
 15. Moore R.A., Barden J. Systematic review of dexametoprolfen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol*. 2008;8:11. doi: 10.1186/1472-6904-8-11.
 16. Rainsford K.D. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology*. 2006;14(3-4):120-137. doi: 10.1007/s10787-006-1505-9.
 17. Alexeeva L.I., Karateev A.E., Popkova T.V., Novikova D.S., Sharapova E.N., Markelova E.P., Nasonov E.L. Efficacy and safety of nimesulide long term administration in patients with osteoarthritis: results of 12-months open controlled study DINAMO (long term administration of nimesulide in osteoarthritis multifactor assessment). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(4):64-72. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2009-1152.
 18. Laporte J.R., Ibáñez L., Vidal X., Vendrell L., Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf.* 2004;27(6):411-420. doi: 10.2165/00002018-200427060-00005.
 19. Conforti A., Leone R., Moretti U., Mozzo F., Velo G. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area. *Drug Saf.* 2001;24(14):1081-1090. doi: 10.2165/00002018-200124140-00006.
 20. Podchufarova E.V. Low back pain: diagnosis and treatment. *RMZH = RMI*. 2005;(27):1893-1899. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Boly_v_poyasnichno-krestcovoy_oblastidiagnostika_lechenie/.

Информация об авторах:

Головачева Вероника Александровна, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: xoho.veronicka@gmail.com

Головачева Анжелика Александровна, студентка 6-го курса Института клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: angelika.golovacheva@gmail.com

Information about the authors:

Veronika A. Golovacheva, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: xoho.veronicka@gmail.com

Anzhelika A. Golovacheva, 6th-year student of the Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: angelika.golovacheva@gmail.com

Современные подходы к фармакотерапии послеродовой депрессии

А.В. Овчинников[✉], ORCID: 0000-0002-9605-8527, e-mail: ovchinnikov.alexy@yandex.ru

Т.И. Вазагаева, ORCID: 0000-0002-6018-402X, e-mail: vazagaeva@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского; 119034, Россия, Москва, Кропоткинский пер., д. 23

Резюме

Послеродовая или постнатальная депрессия (ПРД) является распространенным расстройством, имеющим серьезные негативные последствия для здоровья женщины и повышающим риск нарушения эмоционального, социального и когнитивного развития ребенка. В фармакотерапии ПРД существует ряд нерешенных проблем, обусловленных недостатком доказательных сведений в отношении как эффективности, так и безопасности лекарственных средств. В данном обзоре рассмотрены современные представления о подходах к диагностике и лечению пациенток с ПРД в рамках рекуррентной депрессии и биполярного расстройства, особенности проведения фармакотерапии в послеродовом периоде в зависимости от проявлений и течения заболевания. В соответствии с существующими рекомендациями в лечении ПРД должны применяться те же стандартные подходы, что и в терапии депрессий, не связанных с беременностью и родами, при этом в большинстве случаев рекомендуется отказ от грудного вскармливания, что несколько противоречит литературным данным. Результаты немногочисленных клинических исследований указывают на совместимость некоторых психотропных препаратов с кормлением грудью в связи с их низкой способностью проникать в грудное молоко и редкостью возникновения нежелательных явлений у младенцев. В этом отношении препаратом первого выбора среди антидепрессантов (АД) считается сертралин, а среди нормотимических средств – кветиапин и вальпроат, однако ограниченный объем данных не позволяет делать окончательные выводы о краткосрочных и долгосрочных рисках для детей. Также в статье обозначены перспективные направления в разработке новых антидепрессивных препаратов для лечения ПРД на основе нейростероидов, механизм действия которых преимущественно связан с модулирующим влиянием на ГАМКергическую нейротрансмиссию.

Ключевые слова: послеродовая депрессия, депрессия, фармакотерапия, антидепрессанты, лактация, нейростероиды

Для цитирования: Овчинников А.В., Вазагаева Т.И. Современные подходы к фармакотерапии послеродовой депрессии. *Медицинский совет*. 2020;(11):70–81. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-70-81.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern approaches to the pharmacotherapy of postpartum depression

Aleksey V. Ovchinnikov[✉], ORCID: 0000-0002-9605-8527, e-mail: ovchinnikov.alexy@yandex.ru

Tamara I. Vazagaeva, ORCID: 0000-0002-6018-402X, e-mail: vazagaeva@mail.ru

V.P. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology; 23, Kropotkinskiy Per., Moscow, 119034, Russia

Abstract

Postpartum or postnatal depression (PDD) is a common disorder that has serious negative effects on a woman's health and increases the risk for a child's emotional, social, and cognitive development outcomes. There are a few unresolved problems in the PDD pharmacotherapy caused by the lack of evidence about drug safety and effectiveness. This review provides a timely update on the current understanding of approaches to the diagnosis and treatment of patients with PDD as part of recurrent depression and bipolar disorder, the features of pharmacotherapy in the postpartum period depending on the manifestations and course of the disease. In accordance with the current guidelines, the treatment of PDD requires the use of the same standard approaches, as in the treatment of depression not associated with pregnancy and childbirth, while it is recommended to refuse breastfeeding in most cases, which runs somewhat contrary to the literature. Several clinical studies have shown that some psychotropic drugs are safe to use in breastfeeding mothers as they demonstrate low transfer into breast milk and rarely cause adverse events in infants. With this respect, sertraline is regarded as the first choice among antidepressants (AD), and quetiapine and valproate among normotimics, however, the limited amount of data does not allow us to make final conclusions about short-term and long-term risks for children. The article also outlines promising directions in the development of new neurosteroid-based antidepressant drugs for the treatment of PDD. Their mechanism of action is mainly associated with a modulating effect on GABAergic neurotransmission.

Keywords: postpartum depression, depression, pharmacotherapy, antidepressants, lactation, neurosteroids

For citation: Ovchinnikov A.V., Vazagaeva T.I. Modern approaches to the pharmacotherapy of postpartum depression. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(11):70–81. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-70-81.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время послеродовая депрессия (ПРД) остается одним из наиболее частых психических расстройств постнатального периода и является актуальной проблемой не только медицины, но и общества в целом. Ее распространенность в мире варьирует в пределах от 4 до 25% со средним значением 17,7% [1, 2]. В России этот показатель составляет 9,6% [3]. По приблизительным подсчетам, ежегодно ПРД страдают 260 тыс. российских женщин [4]. К факторам, повышающим вероятность возникновения ПРД, относятся молодой возраст, низкий доход, сложности в межличностных отношениях, нежелательная беременность или осложнения во время ее течения [5, 6]. Следует отметить, что, хотя послеродовой период в профессиональной среде считается временем повышенной уязвимости женщин в отношении развития депрессивной симптоматики, результаты эпидемиологических исследований не выявляют существенных различий в частоте возникновения депрессий непосредственно после родов и в другие, не связанные с беременностью, периоды жизни женщин репродуктивного возраста [7].

По мнению ряда авторов, наиболее значимым фактором риска развития ПРД является наличие в анамнезе аффективных и тревожных расстройств, особенно возникших во время беременности и оставленных без лечения [8]. В исследованиях было выявлено, что вероятность возникновения ПРД повышается от 2 до 20 раз при наличии хотя бы одного депрессивного эпизода в анамнезе [9, 10]. У женщин с антенатальной депрессией, не получавших лечения, риск развития ПРД был более чем в 7 раз выше, чем у женщин, у которых во время беременности не наблюдалось симптомов депрессии [11]. В небольшом обсервационном исследовании с участием 78 женщин, у которых в первом триместре беременности был установлен диагноз «депрессия», было показано, что ни у одной из получавших лечение (психотерапию либо фармакотерапию) в дальнейшем ПРД не возникла, в то время как при отсутствии лечения она наблюдалась у 92% пациенток [12].

Высокая медицинская и социальная значимость ПРД обусловлена рядом таких негативных последствий, как нарушение эмоциональной связи матери и ребенка и неспособность заботиться о нем, внутрисемейные конфликты, повышение риска самоубийства, употребления алкоголя, табака и наркотических веществ [13]. Суициды являются одной из ведущих причин смертности среди женщин в послеродовом периоде [13]. Кроме того, ПРД оказывает отрицательное воздействие на физическое и психическое развитие младенцев [13, 14], в частности, у них наблюдается нарушение набора веса и роста в первые годы жизни [15], формирования навыков вербального и невербального общения [16, 17]. Предполагается, что тяжесть и продолжительность депрессии у матери коррелируют с выраженностью и длительностью эмоционально-поведенческих нарушений у детей [18, 19].

ДИАГНОСТИКА ПОСЛЕРОДОВЫХ ДЕПРЕССИЙ

Существующие на сегодняшний день классификации не рассматривают ПРД в качестве самостоятельной нозологической единицы. В большинстве случаев данное состояние расценивается как реактивно возникшая депрессия либо как депрессивная фаза в структуре рекуррентной депрессии или биполярного расстройства. В исследовании американских авторов было показано, что наиболее распространенной формой депрессии, возникающей в послеродовом периоде, является большое депрессивное расстройство, составляющее приблизительно 70% всех послеродовых депрессивных эпизодов [8]. В обзоре V. Sharma et al. от 21,4 до 54% случаев депрессий, развившихся после родов, относились к проявлениям биполярного расстройства [20]. При этом для «биполярных» ПРД по сравнению с «монополярными» был характерен более молодой возраст матери, реже определялись диагностированные депрессии в анамнезе, чаще наблюдались атипичность клинической картины и манифестация симптоматики сразу же после родов [20].

Согласно МКБ-10, ПРД диагностируется по критериям депрессивного эпизода и рубрифицируется под кодами F3, дополняющимися вторым кодом из подрубрики O99.3 (Психические расстройства и болезни нервной системы, осложняющие беременность, деторождение и послеродовой период). В тех случаях, когда симптоматика ПРД, проявившаяся в пределах 6 нед. после родов, не отвечает критериям депрессивного эпизода в разделе F3 «из-за недостаточности информации или из-за присутствия дополнительных клинических признаков», может использоваться код F53.0 (Легкие психические расстройства и расстройства поведения, связанные с послеродовым периодом, не классифицированные в других рубриках) [21]. В DSM-V ПРД рассматривается как депрессивный эпизод в рамках большого депрессивного расстройства либо биполярного расстройства с добавлением спецификатора «в перипартальном (peripartum) периоде», что указывает на возникновение состояния в течение беременности или 4 нед. после родов [22]. Выбор временного критерия, вероятно, основывается на результатах близнецовых исследований, демонстрирующих высокую конкордантность при депрессиях, развившихся в течение первых 4 нед. после родов [23]. Тем не менее установленные в МКБ-10 и DSM-V сроки диагностики ПРД многими авторами подвергаются критике, и зачастую в клинической практике и исследованиях их расширяют до 6 мес. или даже года после родов [24].

Наиболее распространенным скрининговым инструментом, валидизированным для самооценки депрессий, возникших в период беременности и после родов, является Эдинбургская шкала послеродовой депрессии (Edinburgh Postnatal Depression Scale) [25]. Помимо нее, в диагностике ПРД часто используются те же психометрические шкалы (как для самооценки, так и для врачебной оценки), что и при депрессиях, не связанных с беременностью и родами.

Психопатологические проявления депрессий, возникающих в послеродовом периоде, могут варьировать от легких, длящихся до 2 нед. нарушений, определяемых в литературе как «послеродовая хандра» или «материнская грусть» (postpartum blues) и не требующих медицинского вмешательства, до тяжелых, дезадаптирующих расстройств с психотическими или смешанными чертами. Клиническая картина ПРД также часто характеризуется атипичностью и сложностью проявлений. В проспективном продольном исследовании зарубежных авторов с участием 239 пациенток было показано, что доминирующие положение в симптоматике ПРД занимают тревога и чувство вины, в то время как грусть, ангедония, психомоторная заторможенность представлены в меньшей степени [26]. В то же время в крупном популяционном исследовании, проведенном в США, не было выявлено значимых различий в клинических проявлениях ПРД по сравнению с другими депрессиями у женщин детородного возраста [27]. Согласно данным отечественных авторов, преобладающее большинство ПРД имеют психогенную природу и чаще всего проявляются тревожно-депрессивным или истеро-депрессивным синдромами, а также диссомническими расстройствами в виде поверхностного, беспокойного сна с частыми пробуждениями [28]¹. В фабуле переживаний у таких пациенток ключевое место занимают тревога по поводу исхода послеродового периода, беспокойство за здоровье ребенка, опасения, связанные с процессом кормления, сомнения в возможности справиться с материнскими обязанностями².

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ МОНОПОЛЯРНОЙ ПРД

Лечение пациенток с ПРД легкой и умеренной степени тяжести может ограничиться различными психотерапевтическими вмешательствами. Наиболее убедительным клиническим эффектом обладают когнитивно-поведенческая и интерперсональная психотерапия в групповом или индивидуальном формате, и данные методы должны рассматриваться в качестве терапии первого выбора [29, 30]. К сожалению, далеко не во всех случаях психотерапия является доступным методом лечения в связи с нехваткой квалифицированных специалистов, а также недостаточностью финансовых и временных ресурсов у пациенток.

Психофармакотерапия назначается при тяжелой степени депрессии, необходимости быстрого купирования симптоматики, отсутствии ответа на первичную нефармакологическую интервенцию, наличии сведений из анамнеза, указывающих на успешность применения лекарственных средств, предпочтении данного вида терапии самой пациенткой³. Содержащейся в различных руководствах общей рекомендацией при проведении фармакологического лечения ПРД непсихотического уровня явля-

ется монотерапия АД в минимальной эффективной дозе⁴. При отсутствии грудного вскармливания стандарты лечения ПРД аналогичны таковым при терапии депрессий у взрослых, не связанных с беременностью и родами. Однако и в случае осуществления грудного вскармливания необходимо учитывать, что использование субтерапевтических доз у большинства пациенток не позволяет достичь клинического эффекта, но в то же время не исключает возможности негативного воздействия на младенца⁵.

В тех случаях, когда фармакотерапия была начата во время беременности и должна быть продолжена в послеродовом периоде, смена препарата, прежде эффективного, обычно не рекомендуется, однако может потребоваться коррекция дозы [31]. Это обусловлено тем, что физиологические изменения во время беременности приводят к почти 50%-му увеличению объема плазмы, жировой ткани и объема распределения, а также повышению почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, что, в свою очередь, влияет на фармакокинетические показатели [31]. Кроме того, изменяется активность печеночных ферментов, участвующих в метаболизме лекарств. Так, было выявлено, что на всех сроках беременности по сравнению с послеродовым периодом (6–8 нед.) активность CYP1A2 значительно снижена, а активность CYP2D6 и CYP3A значительно повышена [32]. В связи с этим при психофармакотерапии в перинатальном периоде целесообразно проведение терапевтического лекарственного мониторинга [31].

Число исследований, изучавших эффективность АД при ПРД, невелико, при этом большинство из них являлись открытыми и включали выборки малого размера. В этих работах были показаны хорошие результаты при применении сертралина [33], эсциталопрама [34], флуоксетина [35], венлафаксина [36] и бупропиона [37]. В последнее десятилетие было проведено несколько рандомизированных контролируемых исследований и систематических обзоров с неоднозначными выводами. Так, в одном из систематических обзоров [38], основанном на результатах трех плацебо-контролируемых исследований, не было обнаружено доказательств эффективности АД при терапии ПРД, а в другом [39], включавшем шесть исследований с применением СИОЗС и различных видов психотерапии или плацебо в качестве контроля, был сделан противоположный вывод, но с указанием, что эффективность СИОЗС и психотерапии примерно одинакова. Авторы коокрановского систематического обзора на основе шести исследований, четыре из которых по дизайну являлись рандомизированными плацебо-контролируемыми [40], пришли к заключению о превосходстве СИОЗС над плацебо в частоте достижения терапевтического ответа (52,2 и 36,5% соответственно) и ремиссии (46,0 и 25,7%).

¹ Прибытков А.А. Клинические особенности депрессивных расстройств невротического уровня в послеродовом периоде: дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2006. 139 с. Режим доступа: <https://www.disscat.com/content/klinicheskie-osobennosti-depressivnykh-rasstroystv-nevroticheskogo-urovnya-v-poslerodovom-p-0>.

² Там же.

³ Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192/resources/antenatal-and-postnatal-mental-health-clinical-management-and-service-guidance-pdf-35109869806789>.

⁴ Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192/resources/antenatal-and-postnatal-mental-health-clinical-management-and-service-guidance-pdf-35109869806789>; Antenatal and postnatal mental health. Clinical management and service guidance. Updated edition. April 2018. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192/evidence/full-guideline-pdf-4840896925>.

⁵ Antenatal and postnatal mental health. Clinical management and service guidance. Updated edition. April 2018. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192/evidence/full-guideline-pdf-4840896925>.

Поскольку вопрос о краткосрочных и долгосрочных рисках для младенцев, создаваемых грудным молоком матерей, принимающих психотропные средства, в том числе АД, недостаточно изучен, практически во всех официальных инструкциях по применению препаратов, используемых в нашей стране, рекомендуется отказ от грудного вскармливания. Установлено, что способность печени и почек новорожденных метаболизировать фармакологические средства составляет 30–60% от взрослой нормы; на протяжении первого года жизни она постепенно увеличивается и уже к концу этого периода достигает уровня взрослых. Соответственно, возраст младенца может существенно влиять на концентрацию препарата в крови. По этой причине кормление грудью недоношенных детей при проведении психофармакотерапии у матери не рекомендуется [41]. Вместе с тем в большинстве случаев, согласно литературным данным, применение АД из группы СИОЗС является совместимым с грудным вскармливанием, так как при их приеме относительная доза, получаемая младенцем (Relative Infant Dose, RID), не превышает условно безопасного порогового значения в 10% от получаемой матерью дозы препарата [42], а побочные эффекты у детей редки и слабо выражены (в основном представлены нарушением сна, седацией или возбуждением) [43]. Следует также отметить, что СИОЗС снижают продукцию грудного молока посредством воздействия на серотониновые рецепторы в молочных железах [44]. Увеличение количества выпиваемой жидкости и частоты кормления у большинства женщин приводит к восстановлению прежнего уровня лактации в течение 2–3 дней [45].

Препаратом первого выбора считается сертралин, поскольку он менее других АД проникает в грудное молоко в связи с высоким уровнем связывания с белками плазмы крови (98%), обладает наиболее убедительной среди АД доказательной базой, а также широким диапазоном дозирования [42, 46]. Как и при стандартной терапии депрессивного эпизода, рекомендуется начинать лечение с 50 мг/сут, через неделю оценить выраженность побочных явлений, после чего увеличивать дозу по мере необходимости (например, на 50 мг каждые две недели; максимальная суточная доза – 200 мг) [24]. В метаанализе E. Pinheiro et al., охватившем 167 детей, находившихся на грудном вскармливании матерями, которые принимали сертралин, было выявлено, что концентрация препарата в крови не определялась у 87% младенцев, а концентрация его метаболита дезметилсертралина – у 70% [47]. В другой работе было показано, что наиболее высокие уровни сертралина и дезметилсертралина в грудном молоке регистрируются спустя 8–9 ч после приема препарата [46]. Сцеживание грудного молока в этот временной интервал, вероятно, существенно снизит получаемую ребенком дозу препарата.

Достаточно благоприятным профилем безопасности при лактации также обладает пароксетин. Его короткий период полувыведения, с одной стороны, предотвращает

аккумуляцию препарата, но, с другой, может увеличить риск развития синдрома отмены [48]. Безопасность применения пароксетина в сравнении с сертралином в период грудного вскармливания была изучена в одном ретроспективном исследовании, в котором нежелательные явления у младенцев регистрировались со слов матерей. 4 из 42 матерей, получавших сертралин, и 5 из 30 женщин, получавших пароксетин, сообщили о возникновении у младенцев таких нарушений, как расстройства сна, беспокойство и безутешный плач [49]. Также важно помнить, что пароксетин является единственным среди АД препаратом, имеющим категорию действия на плод D в классификации FDA, и не должен назначаться во время беременности.

Наиболее высокие показатели RID среди СИОЗС были выявлены у флуоксетина и его метаболита норфлуоксетина (по данным разных авторов, в диапазоне от 0,5 до 6,5%); а также у циталопрама (около 10% в одном исследовании с малой выборкой) [24, 42, 43].

Безопасность АД других групп при грудном вскармливании оценивалась лишь в единичных публикациях. Сообщалось, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина и мirtазапин также незначительно проникают в грудное молоко и могут использоваться без прерывания грудного вскармливания в случаях, когда терапия СИОЗС оказалась неэффективной или имеются сведения из анамнеза о предшествующем положительном опыте лечения данными препаратами [50, 51]. В обзоре C. Bellantuono et al. не было выявлено каких-либо серьезных побочных явлений у младенцев во время приема матерями венлафаксина и дулоксетина. Показатель RID венлафаксина находился в диапазоне от 5,2 до 8,1%, дулоксетина – 0,81% [52]. Данные о совместимости мirtазапина с грудным вскармливанием представлены описанием 11 клинических случаев, в которых демонстрировался низкий показатель RID (2,86%) и не сообщалось о каких-либо побочных явлениях у детей. Тем не менее ограниченность данных не позволяет сделать однозначный вывод о безопасности мirtазапина [53]. С учетом потенциальной возможности возникновения тяжелых побочных эффектов применение ингибиторов моноаминоксидазы и трициклических антидепрессантов у женщин, кормящих грудью, в настоящее время не рекомендуется [54].

Для предупреждения рецидивов симптоматики терапию АД продолжают от 6 мес до 1 года. Для женщин с рекуррентной депрессией длительность приема может быть увеличена. В случае появления побочных эффектов у ребенка необходимо снизить дозу АД или заменить препарат, частично или полностью перевести его на кормление молочной смесью [24].

При тяжелой степени депрессии, недостаточной эффективности АД, наличии выраженной тревоги, бессонницы, психотических симптомов могут назначаться препараты других психофармакологических классов. Если во время беременности необходимо избегать назначения бензодиазепиновых транквилизаторов в связи с риском возникновения у ребенка врожденных

аномалий [54], то в период грудного вскармливания их применение короткими курсами считается относительно безопасным, при этом предпочтение следует отдавать препаратам с коротким и средним периодом полувыведения [43]. Тем не менее применять такие препараты нужно с осторожностью, поскольку они могут усложнить уход за ребенком ночью. Седативный эффект может быть полезным при нарушениях сна у матери, однако требуется оказание близкими помощи в уходе за ребенком в ночное время.

На сегодняшний день существует крайне мало публикаций, посвященных стратегии аугментации эффекта АД при ПРД. В небольшом открытом исследовании с участием 10 женщин была выявлена высокая эффективность терапии арипипразолом в дозах 2–10 мг, назначаемым в дополнение к АД, монотерапия которым не позволила достичь терапевтического респонса [55]. Возможности применения при ПРД других атипичных антипсихотиков, например кветиапина и оланзапина, рекомендуемых в качестве аугментирующих средств при терапии депрессивных расстройств, не связанных с перинатальным периодом, не изучались в клинических исследованиях, но тем не менее, как показывает клинический опыт, их использование также может быть полезным.

В обзорной статье, посвященной вопросу безопасности АВП при грудном вскармливании, были проанализированы результаты 37 исследований, в которых оценивалось состояние 210 младенцев (у 170 из них матери применяли оланзапин) [41]. Автором был сделан вывод о том, что назначение АВП совместимо с грудным вскармливанием, поскольку значения RID оказались довольно низкими. Так, для оланзапина показатель RID варьировал в диапазоне 1–2%, а для кветиапина составлял менее 1% [56]. Более того, в одной работе было установлено, что кветиапин не обнаруживается в грудном молоке, если его дневная доза не превышает 75 мг/сут [57]. Для арипипразола показатель RID характеризовался как умеренный и колебался в пределах 0,7–8,3%, а для амисульпирида – как высокий, около 10%. Использование АВП не сопровождалось серьезными нежелательными явлениями у младенцев, но тем не менее в отдельных случаях регистрировалась сонливость, раздражительность, плохой аппетит и временная задержка моторного развития. Общий процент нежелательных явлений при применении оланзапина составлял 13,2%, что существенно не отличалось от плацебо.

Некоторые авторы предлагают назначать кормящим женщинам всю дозу АВП однократно в сутки, например на ночь, и возобновлять грудное вскармливание только через 8 ч [58]. Данная тактика основывается на учете пиковой концентрации АВП в грудном молоке. Так, у оланзапина и амисульпирида она приходится на временной интервал между 4 и 8 ч после приема препарата, а у кветиапина – через 1–1,5 ч. В целом ограниченный объем данных позволяет делать лишь предварительные выводы о возможностях и способах сочетания АВП с грудным вскармливанием [41].

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ПРД ПРИ БИПОЛЯРНОМ АФФЕКТИВНОМ РАССТРОЙСТВЕ

В случае установления у пациентки с ПРД биполярного расстройства центральное место в лекарственной схеме должны занимать препараты с нормотимическим эффектом. Если по различным причинам было принято решение об отказе от грудного вскармливания, следует использовать обычные алгоритмы лечения биполярной депрессии. При этом эффективность этих методов у женщин с биполярной ПРД почти не изучалась. В одной работе с малой выборкой ($n = 18$) применение кветиапина оказалось эффективным у 83% пациенток с ПРД в рамках БАР I и II типов с «хорошим» или «очень хорошим» ответом на терапию к концу 8-й нед. [59]. Средняя терапевтическая доза составляла 75 мг/сут (диапазон от 12,5 до 500 мг/сут). Сходные результаты были получены при использовании кветиапина XR при лечении ПРД в рамках БАР II типа [6].

Безопасность применения нормотимических препаратов в период лактации изучалась в сравнительно небольшом числе работ. Предположительно к препаратам, совместимым с грудным вскармливанием, относится вальпроат, поскольку его концентрация в крови ребенка обычно не определяется или является очень низкой. Кроме того, практически отсутствуют сообщения о побочных явлениях у младенцев при его использовании у матерей, за исключением одного спорного случая тромбоцитопении, которая могла быть вызвана сопутствующей вирусной инфекцией⁶.

Карбамазепин обладает сравнительно высокой способностью проникать в грудное молоко, но при этом в умеренной концентрации определяется в крови ребенка (соотношение концентрации в молоке/плазме составляет 0,2–0,7; концентрация в крови младенца составляет 3,7–8,4% от концентрации в крови матери) [61, 62]. Из побочных эффектов у детей в отдельных клинических случаях отмечались нарушения пищеварения и набора веса, транзиторная печеночная недостаточность, холестатический гепатит и судороги⁷.

Плазменные концентрации ламотриджина, получаемого через грудное молоко, по-видимому, широко варьируют. В недавнем мультицентровом проспективном исследовании ($n = 73$) средняя концентрация данного препарата в плазме детей составляла 28,9% от материнской, находясь в диапазоне 0,6–90,3% [61]. В более раннем исследовании этот показатель определялся в диапазоне 14–30% [63]. Столь высокие уровни могут объясняться незрелостью у новорожденных ферментных систем, участвующих в метаболизме ламотриджина, достигающих «взрослой» активности только к третьему году жизни [64]. Использование ламотриджина сопровождалось в нескольких случаях угнетением ЦНС, гипотонусом, апноэ (мать получала сверхвысокую дозировку – 875 мг/сут) и бессимптомной нейтропении.

⁶ Drugs and Lactation Database (LactMed). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006. Valproic Acid.

⁷ Drugs and Lactation Database (LactMed). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006. Carbamazepine.

ей с восстановлением показателей крови до нормальных значений через 2 нед. после отмены препарата⁸.

Результаты проспективного исследования, проведенного G. Veiby et al., показали, что использование вальпроата, карбамазепина и ламотриджина у женщин в период лактации не приводит к нарушению развития грудных детей в первые 36 мес. жизни; во всяком случае, их состояние и развитие не отличались от таковых у детей, матери которых отказались от кормления грудью [65]. По данным других авторов, применение этих же препаратов в период грудного вскармливания не имело негативного влияния на когнитивные способности детей, оцененные в возрасте 3 и 6 лет, в сравнении с детьми, которые не получали грудного молока [66].

Что касается препаратов лития, то установлено, что их концентрация в плазме ребенка составляет до четверти от материнского уровня [67], а в отдельных случаях достигает 58% [68]. При этом она может быстро увеличиваться при дегидратации (например, при возникновении гастроинтестинальных расстройств) [69]. В связи с этим необходим регулярный мониторинг концентрации лития в плазме ребенка, а также оценка функций щитовидной железы и почек, что в большинстве случаев трудноосуществимо на практике [68–70]. Если состояние матери не позволяет использовать другие варианты терапии (например, перевод на вальпроат), вероятно, рациональной стратегией будет отказ от кормления грудью.

В совокупности приведенные данные указывают на то, что среди нормотимических препаратов наилучшим профилем безопасности при грудном вскармливании обладают вальпроат и кветиапин, поэтому они могут быть рекомендованы в качестве препаратов первого выбора у пациенток с биполярной ПРД, желающих кормить ребенка грудью [71]. Во всех случаях при использовании нормотимиков необходимо осуществлять мониторинг функций печени и показателей крови у новорожденного, обеспечить активное наблюдение педиатра. В случае появления у ребенка сыпи на фоне приема матерью ламотриджина препарат должен быть отменен до выяснения причины высыпания [31].

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПРД: ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙРОСТЕРОИДОВ

В последние два десятилетия в нейробиологии и медицине интенсивно изучалась роль нейроактивных стероидов в регуляции психических функций и возможность применения данной группы веществ в лечении психоневрологических заболеваний. Термин «нейростероиды» был введен в начале 1980-х гг. для описания эндогенных стероидов, которые синтезируются в центральной нервной системе из холестерина или стерола и оказывают ингибирующее или возбуждающее действие на нейротрансмиссию [72]. В последующем в доклинических и клинических исследованиях были продемонстрированы их эффекты: анксиолитический, антидепрессивный [73], противосудорожный и седативный [74].

Роль нейростероидов в патогенезе ПРД и возможности их терапевтического применения в настоящее время активно исследуются. Предполагается, что резкое снижение концентрации прогестерона и его метаболита аллопрегнанолон в послеродовом периоде ответственно за развитие ПРД [75]. Действительно, в ряде исследований была установлена корреляция между сниженным уровнем аллопрегнанолон и повышенной уязвимостью в отношении стресса [76] или развития ПРД [77, 78]. В то же время в двух самых больших на сегодняшний день исследованиях ($n = 284$ и $n = 1517$) связь между уровнем аллопрегнанолон и риском развития ПРД не подтвердилась [79, 80]. Важным недостатком большинства существующих исследований является то, что они сосредоточены на циркулирующих в крови нейростероидах, в то время как известно, что они могут синтезироваться астроцитами и клетками нейроглии в мозге как матери, так и ребенка [81].

В качестве ключевого звена в механизме антидепрессивного действия нейростероидов рассматривается их модулирующее влияние на ГАМКергическую нейротрансмиссию. В частности, наиболее изученный в этом отношении нейростероид аллопрегнанолон, являющийся позитивным аллостерическим модулятором синаптических и экстраинаптических ГАМК-А-рецепторов, увеличивает время открытия хлорного канала и длительность тормозного постсинаптического потенциала, а в высоких концентрациях, достижимых при экзогенном введении, способен напрямую активировать ГАМК-А-рецепторы [74]. При этом он взаимодействует со всеми типами ГАМК-А-рецепторов, но наибольший аффинитет имеет к содержащим δ -субъединицу [82]. Следует отметить, что низкая антидепрессивная эффективность бензодиазепинов [83], также являющихся позитивными аллостерическими модуляторами ГАМК-А-рецепторов, по-видимому, объясняется отсутствием у них, в отличие от нейростероидов, влияния на экстраинаптические рецепторы [84], ответственные за распознавание низких концентраций ГАМК во внеклеточном пространстве и генерирование тонического ингибирования. Кроме того, длительный прием бензодиазепинов индуцирует утилизацию лизосомами основных подтипов ГАМК-рецепторов [85], в то время как нейростероиды, напротив, способствуют увеличению экспрессии экстраинаптических ГАМК-рецепторов [86].

В реализацию антидепрессивного действия нейростероидов вовлечено, вероятно, их влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось (ГГНО), поскольку активность нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса, синтезирующих кортикотропин-рилизинг-гормон (КРП), регулируется ГАМК- и глутаматергическими системами [87]. Известно, что длительное воздействие стресса приводит к даунрегуляции трансмембранного переносчика аниона хлора, в результате чего трансмиссия ГАМК снижается и начинает преобладать стимулирующий эффект глутамата [88]. Усиление глутаматергической стимуляции и ослабление ГАМКергического ингибирования нейронов гипоталамуса запускает стойкую чрезмерную активацию ГГНО, вызывающую, в свою очередь, еще большую активацию глутаматергической системы, вследствие чего инициированные стрессом нарушения со временем становятся самовоспро-

⁸ Drugs and Lactation Database (LactMed). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006. Lamotrigine.

изводимыми [89]. В доклинических исследованиях было показано, что нейростероиды посредством модулирующего воздействия на ГАМКергическую трансмиссию влияют на экспрессию КРГ в паравентрикулярном ядре, а предварительное введение аллопрегнанолонa снижает выраженность нейроэндокринной реакции на стресс [90]. Связь хронического или тяжелого острого стресса, особенно перенесенного в раннем возрасте, с подверженностью депрессии, в том числе в послеродовом периоде, в наши дни является доказанной [91].

В настоящее время зарубежными авторами проводятся клинические исследования эффективности нейростероидов при терапии ПРД. В 2019 г. FDA был одобрен первый препарат из группы нейростероидов для лечения ПРД, им стал синтетический аналог аллопрегнанолонa под названием брексанолон [92, 93]. В связи с низкой биодоступностью и очень быстрой элиминацией из крови данный препарат применяется в форме непрерывной 60-часовой инфузии [93], при этом клиническое улучшение наступает уже по окончании введения [94] и в большинстве случаев остается стойким в течение как минимум одного месяца [95]. Еще один нейростероидный препарат зуранолон, представляющий собой модификацию брексанолонa с формой для перорального применения, на данный момент проходит 3-ю фазу испытаний для лечения ПРД. Их ближайшим аналогом является другой синтетический нейростероид – ганаксолон, исследуемый в качестве антидепрессивного и противосудорожного средства [96].

Разработка новых быстродействующих АД способствовала расширению представлений об этиопатогенезе аффективных расстройств и смещению фокуса внимания с роли «медленных» нейротрансмиттеров моноаминергической природы, выполняющих в головном мозге основные функции нейромодуляции, на роль «быстрых» – глутамата и ГАМК, регулирующих баланс процессов возбуждения/торможения. В этом контексте заслуживает внимания гипотеза «длинного нейронного контура моноамин(5-HT)-глутамат/ГАМК» (monoamine (5-HT)-Glu/GABA long neural circuit), предложенная Yun-Feng Li [97], согласно которой быстрый антидепрессивный эффект возникает благодаря одновременной активации моноаминергических (в частности, 5-HT-нейронов, расположенных в ядрах шва) и немонаминергических (глутамат- и ГАМК-нейронов в префронтальной коре) структур, формирующих сети с многочисленными взаимными проекциями, что обеспечивает усиление синаптогенеза. В соответствии с этой моделью важнейшим звеном для реализации действия всех АД является восстановление баланса между глутамат- и ГАМКергическими системами, а быстрота эффекта новых АД может достигаться прямым, а не опосредованным, как в случае серотонинергических препаратов, влиянием на трансмиссию этих нейромедиаторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПРД является распространенным состоянием, характеризующимся значительной этиопатогенетической и клинической гетерогенностью. Согласно современным

представлениям, ее возникновение в большинстве случаев относится к манифестации или рецидивам большого депрессивного расстройства (рекуррентной депрессии) либо биполярного расстройства. Трудности распознавания ПРД, вероятно, связаны с тем, что ее симптомы зачастую атипичны, вариабельны и тесно переплетены с проявлениями стресса, эмоционального напряжения, социальных и физиологических изменений, сопровождающих послеродовой период.

По этическим причинам двойные слепые плацебо-контролируемые исследования с целью изучения безопасности фармакотерапии в период грудного вскармливания не проводятся, а существующие рекомендации опираются на небольшие ретроспективные исследования и описания клинических случаев. В связи с этим доступные в настоящее время методы фармакологического лечения депрессивных расстройств у пациенток с ПРД недостаточно изучены.

В большинстве руководств и научных публикаций при терапии ПРД рекомендуется применять алгоритмы, которые используются при лечении депрессий, не связанных с беременностью и родами. Среди АД наиболее убедительной доказательной базой в отношении эффективности и безопасности располагает сертралин, который большинством авторов считается совместимым с грудным вскармливанием. В значительном числе случаев ПРД относятся к проявлениям биполярного расстройства и требуют назначения нормотимиков, среди которых наилучшим профилем безопасности при вскармливании молоком матери обладают кветиапин и вальпроат. В целом немногочисленные клинические исследования эффективности лекарственных препаратов при ПРД дали неоднозначные результаты, и у многих пациенток с данным расстройством отмечалась резистентность к терапии. Актуальной проблемой является также отсроченность клинического эффекта моноаминергических АД, особенно с учетом того, что длительно сохраняющиеся нарушения у пациентки препятствуют выполнению ею материнских функций, а это негативно сказывается на физическом и психическом развитии ребенка.

Изучение нейротропных эффектов нейростероидов представляется перспективным направлением в разработке новых фармакологических подходов к терапии депрессивных расстройств. Наиболее изученный среди них на данный момент – аллопрегнанолон, являющийся по механизму действия позитивным аллостерическим модулятором различных изоформ ГАМК-А. Антидепрессивная активность аллопрегнанолонa связана преимущественно с влиянием на ГАМКергический дефицит и дисфункцию ГНО – нарушения, несомненно, играющие важную роль в патогенезе ПРД. Положительные результаты клинических испытаний синтетических аналогов нейростероидов позволяют надеяться на появление в ближайшем будущем нового поколения АД с немонаминергическими механизмами действия.



Поступила / Received 05.06.2020
Поступила после рецензирования / Revised 23.06.2020
Принята в печать / Accepted 24.06.2020

- Anokye R., Acheampong E., Budu-Ainooson A., Obeng E.I., Akwasi A.G. Prevalence of postpartum depression and interventions utilized for its management. *Ann Gen Psychiatry*. 2018;17:18. doi: 10.1186/s12991-018-0188-0.
- Franca U.L., McManus M. Frequency, trends, and antecedents of severe maternal depression after three million U.S. births. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192854. doi: 10.1371/journal.pone.0192854.
- Резник В.А., Козырко Е.В., Рязанова О.В., Александрович Ю.С., Рухляда Н.Н., Тапильская Н.И. Распространенность и лабораторные маркеры послеродовой депрессии. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018;67(4):19–29. doi: 10.17816/JOWD67419-29.
- Корнетов Н.А. Послеродовая депрессия – центральная проблема охраны психического здоровья раннего материнства. *Бюллетень сибирской медицины*. 2015;14(6):5–24. doi: 10.20538/1682-0363-2015-6-5-24.
- Fiala A., Švancara J., Klánová J., Kašpárek T. Sociodemographic and delivery risk factors for developing postpartum depression in a sample of 3233 mothers from the Czech ELSAPAC study. *BMC Psychiatry*. 2017;17:104. doi: 10.1186/s12888-017-1261-y.
- Mbarak B., Kilewo C., Kuganda S., Sunguya B.F. Postpartum depression among women with pre-eclampsia and eclampsia in Tanzania; a call for integrative intervention. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19:270. doi: 10.1186/s12884-019-2395-3.
- Silverman M.E., Reichenberg A., Lichtenstein P., Sandin S. Is depression more likely following childbirth? A population-based study. *Arch Womens Ment Health*. 2019;22(2):253–258. doi: 10.1007/s00737-018-0891-5.
- Wisner K.L., Sit D.K.Y., McShea M.C., Rizzo D.M., Zoretich R.A., Hughes C.L. et al. Onset timing, thoughts of self-harm, and diagnoses in postpartum women with screen-positive depression findings. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(5):490–498. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.87.
- Pataky E.A., Ehlert U. Longitudinal assessment of symptoms of postpartum mood disorder in women with and without a history of depression. *Arch Womens Ment Health*. 2020;23(3):391–399. doi: 10.1007/s00737-019-00990-4.
- Silverman M.E., Reichenberg A., Savitz D.A., Cnattingius S., Lichtenstein P., Hultman C.M. The risk factors for postpartum depression: A population-based study. *Depression and Anxiety*. 2017;34(2):178–187. doi: 10.1002/da.22597.
- Milgrom J., Gemmill A.W., Bilszta J.L., Hayes B., Barnett B., Brooks J. et al. Antenatal risk factors for postnatal depression: a large prospective study. *J Affect Disord*. 2008;108(1–2):147–157. doi: 10.1016/j.jad.2007.10.014.
- Yazici E., Kirkan T.S., Aslan P.A., Aydin N., Yazici A.B. Untreated depression in the first trimester of pregnancy leads to postpartum depression: high rates from a natural follow-up study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:405–411. doi: 10.2147/NDT.S77194.
- Slomian J., Honvo G., Emonts P., Reginster J.Y., Bruyère O. Consequences of maternal postpartum depression: A systematic review of maternal and infant outcomes. *Womens Health (Lond)*. 2019;15:1745506519844044. doi: 10.1177/1745506519844044.
- Tuovinen S., Lahti-Pulkkinen M., Gírcchenko P., Lipsanen J., Lahti J., Heinonen K. et al. Maternal depressive symptoms during and after pregnancy and child developmental milestones. *Depress Anxiety*. 2018;35(8):732–741. doi: 10.1002/da.22756.
- Fariás-Antúnez S., Xavier M.O., Santos I.S. Effect of maternal postpartum depression on offspring's growth. *J Affect Disord*. 2018;228:143–152. doi: 10.1016/j.jad.2017.12.015.
- Aoyagi S.-S., Takei N., Nishimura T., Nomura Y., Tsuchiya K.J. Association of late-onset postpartum depression of mothers with expressive language development during infancy and early childhood: the HBC study. *PeerJ*. 2019;7:e6566. doi: 10.7717/peerj.6566.
- Kawai E., Takagai S., Takei N., Itoh H., Kanayama N., Tsuchiya K.J. et al. Maternal postpartum depressive symptoms predict delay in non-verbal communication in 14-month-old infants. *Infant Behav Dev*. 2017;46:33–45. doi: 10.1016/j.infbeh.2016.11.006.
- Vizzini L., Popovic M., Zugna D., Vitiello B., Trevisan M., Pizzi C. et al. Maternal anxiety, depression and sleep disorders before and during pregnancy, and preschool ADHD symptoms in the NINFEA birth cohort study. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2019;28(5):521–531. doi: 10.1017/S2045796018000185.
- Kingston D., Kehler H., Austin M.-P., Mughal M.K., Wajid A., Vermeyden L. et al. Trajectories of maternal depressive symptoms during pregnancy and the first 12 months postpartum and child externalizing and internalizing behavior at three years. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195365. doi: 10.1371/journal.pone.0195365.
- Sharma V., Doobay M. Bipolar postpartum depression: An update and recommendations. *J Affect Disord*. 2017;219:105–111. doi: 10.1016/j.jad.2017.05.014.
- Казаковцев Б.А., Голланд В.Б. (ред.) *Психические расстройства и расстройства поведения (F00–F99) (Класс V МКБ-10, адаптированный для использования в Российской Федерации)*. М.: Минздрав России; 1998. 512 с. Режим доступа: https://psychiatr.ru/download/1998?view=1&name=%D0%9C%D0%9A%D0%91-10_%D1%81_%D0%B3%D0%B8%D0%BF%D0%B5%D1%80%D1%81%D1%81%D1%8B%D0%BB%D0%BA%D0%B0%D0%BC%D0%B8.pdf.
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013. doi: 10.1176/appi.books.9780890425596.
- Forty L., Jones L., Macgregor S., Caesar S., Cooper C., Hough A. et al. Familiality of postpartum depression in unipolar disorder: results of a family study. *Am J Psychiatry*. 2006;163(9):1549–1553. doi: 10.1176/ajp.2006.163.9.1549.
- Stewart D.E., Vigod S. Postpartum Depression. *N Engl J Med*. 2016;375(22):2177–2186. doi: 10.1056/NEJMc1607649.
- Kozinszky Z., Dudas R.B. Validation studies of the Edinburgh Postnatal Depression Scale for the antenatal period. *J Affect Disord*. 2015;176:95–105. doi: 10.1016/j.jad.2015.01.044.
- Fox M., Sandman C.A., Davis E.P., Glynn L.M. A longitudinal study of women's depression symptom profiles during and after the postpartum phase. *Depress Anxiety*. 2018;35(4):292–304. doi: 10.1002/da.22719.
- Hoertel N., López S., Peyre H., Wall M.M., González-Pinto A., Limosin F., Blanco C. Are symptom features of depression during pregnancy, the postpartum period and outside the peripartum period distinct? Results from a nationally representative sample using item response theory (IRT). *Depress Anxiety*. 2015;32(2):129–140. doi: 10.1002/da.22334.
- Голеньков А.В., Филоненко В.А., Филоненко А.В. Расстройства сна как один из показателей послеродовой депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2019;119(4-2):81–88. doi: 10.17116/inevro201911904281.
- Sockol L.E. A systematic review and meta-analysis of interpersonal psychotherapy for perinatal women. *J Affect Disord*. 2018;232:316–328. doi: 10.1016/j.jad.2018.01.018.
- Nilini Y.I., Mehralizade A., Mayer L., Milanovic S. Treatment of depression, anxiety, and trauma-related disorders during the perinatal period: A systematic review. *Clin Psychol Rev*. 2018;66:136–148. doi: 10.1016/j.cpr.2018.06.004.
- Payne J.L. Psychopharmacology in Pregnancy and Breastfeeding. *Med Clin North Am*. 2019;103(4):629–650. doi: 10.1016/j.mcna.2019.02.009.
- Tracy T.S., Venkataramanan R., Glover D.D., Caritis S.N. Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A activity) during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(2):633–639. doi: 10.1016/j.ajog.2004.08.030.
- Hantsoo L., Ward-O'Brien D., Czarkowski K.A., Gueorgieva R., Price L.H., Epperson C.N. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of sertraline for postpartum depression. *Psychopharmacology*. 2014;231(5):939–948. doi: 10.1007/s00213-013-3316-1.
- Misri S., Abizadeh J., Albert G., Carter D., Ryan D. Restoration of functionality in postpartum depressed mothers: an open-label study with escitalopram. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(5):729–732. doi: 10.1097/JCP.0b013e31826867c9.
- Roy A., Cole K., Goldmann Z., Barris M. Fluoxetine treatment of postpartum depression. *Am J Psychiatry*. 1993;150(8):1273a–1273. doi: 10.1176/ajp.150.8.1273a.
- Cohen L.S., Viguera A.C., Bouffard S.M., Nonacs R.M., Morabito C., Collins M.H., Ablon J.S. Venlafaxine in the treatment of postpartum depression. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(8):592–596. doi: 10.4088/jcp.v62n0803.
- Nonacs R.M., Soares C.N., Viguera A.C., Pearson K., Poitras J.R., Cohen L.S. Bupropion SR for the treatment of postpartum depression: a pilot study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005;8(3):445–449. doi: 10.1017/S1461145705005079.
- Sharma V., Sommerdyk C. Are antidepressants effective in the treatment of postpartum depression? A systematic review. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2013;15(6):PCC.13r01529. doi: 10.4088/PCC.13r01529.
- De Crescenzo F., Perelli F., Armando M., Vicari S. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for post-partum depression (PPD): a systematic review of randomized clinical trials. *J Affect Disord*. 2014;152–154:39–44. doi: 10.1016/j.jad.2013.09.019.
- Molyneux E., Howard L.M., McGeown H.R., Karia A.M., Trevillion K. Antidepressant treatment for postnatal depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9:CD002018. doi: 10.1002/14651858.CD002018.pub2.
- Uguz F. Second-Generation Antipsychotics During the Lactation Period: A Comparative Systematic Review on Infant Safety. *J Clin Psychopharmacol*. 2016;36(3):244–252. doi: 10.1097/JCP.0000000000000491.
- Orsolini L., Bellantuono C. Serotonin reuptake inhibitors and breastfeeding: a systematic review. *Hum Psychopharmacol*. 2015;30(1):4–20. doi: 10.1002/hup.2451.

43. Kronenfeld N., Berlin M., Shaniv D., Berkovitch M. Use of Psychotropic Medications in Breastfeeding Women. *Birth Defects Res.* 2017;109(12):957–997. doi: 10.1002/bdr.2.1077.
44. Marshall A.M., Hernandez L.L., Horseman N.D. Serotonin and serotonin transport in the regulation of lactation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2014;19(1):139–146. doi: 10.1007/s10911-013-9304-6.
45. Holland D. An observation of the effect of sertraline on breast milk supply. *Aust N Z J Psychiatry.* 2000;34(6):1032. doi: 10.1080/000486700283.
46. Cuomo A., Maina G., Neal S.M., De Montis G., Rosso G., Scheggi S. et al. Using sertraline in postpartum and breastfeeding: balancing risks and benefits. *Exp Opin Drug Saf.* 2018;17(7):719–725. doi: 10.1080/14740338.2018.1491546.
47. Pinheiro E., Bogen D.L., Hoxha D., Ciolino J.D., Wisner K.L. Sertraline and breastfeeding: review and meta-analysis. *Arch Womens Ment Health.* 2015;18(2):139–146. doi: 10.1007/s00737-015-0499-y.
48. McAllister-Williams R.H., Baldwin D.S., Cantwell R., Easter A., Gilvarry E., Glove V. et al. British Association for Psychopharmacology consensus guidance on the use of psychotropic medication preconception, in pregnancy and postpartum. *J Psychopharmacol.* 2017;31(5):519–552. doi: 10.1177/0269881117699361.
49. Uguz F., Arpaci N. Short-Term Safety of Paroxetine and Sertraline in Breastfed Infants: A Retrospective Cohort Study from a University Hospital. *Breastfeed Med.* 2016;11(9):487–489. doi: 10.1089/bfm.2016.0095.
50. Gentile S. Use of contemporary antidepressants during breastfeeding: a proposal for a specific safety index. *Drug Saf.* 2007;30(2):107–121. doi: 10.2165/00002018-200730020-00002.
51. Smit M., Dolman K.M., Honig A. Mirtazapine in pregnancy and lactation – a systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016;26(1):126–135. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.06.014.
52. Bellantuono C., Vargas M., Mandarelli G., Nardi B., Martini M.G. The safety of serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) in pregnancy and breastfeeding: a comprehensive review. *Hum Psychopharmacol.* 2015;30(3):143–151. doi: 10.1002/hup.2473.
53. Sriraman N.K., Melvin K., Meltzer-Brody S. ABM clinical protocol #18: use of antidepressants in breastfeeding mothers. *Breastfeed Med.* 2015;10(6):290–299. doi: 10.1089/bfm.2015.29002.
54. Shyken J.M., Babbar S., Babbar S., Forinash A. Benzodiazepines in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2019;62(1):156–167. doi: 10.1097/GRF.0000000000000417.
55. Sharma V., Sommerdyk C., Xie B. Aripiprazole augmentation of antidepressants for postpartum depression: a preliminary report. *Arch Womens Ment Health.* 2015;18(1):131–134. doi: 10.1007/s00737-014-0462-3.
56. Yazdani-Brojeni P., Tanoshima R., Taguchi N., Garcia-Bourneissen F., Wallach I., Moretti M.E. et al. Quetiapine Excretion Into Human Breast Milk. *J Clin Psychopharmacol.* 2018;38(4):362–364. doi: 10.1097/JCP.0000000000000905.
57. Misri S., Corral M., Wardrop A.A., Kendrick K. Quetiapine augmentation in lactation: a series of case reports. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26(5):508–511. doi: 10.1097/01.jcp.0000236656.70544.f3.
58. Aydin B., Nayir T., Sahin S., Yildiz A. Olanzapine and quetiapine use during breastfeeding: excretion into breast milk and safe breastfeeding strategy. *J Clin Psychopharmacol.* 2015;35(2):206–208. doi: 10.1097/JCP.0000000000000291.
59. Sharma V., Khan M., Sommerdyk C. Quetiapine in the Acute Treatment of Bipolar Postpartum Depression: A Chart Review. *J Clin Psychopharmacol.* 2015;35(6):733–735. doi: 10.1097/JCP.0000000000000415.
60. Misri S., Abizadeh J., Eng A.B., Albert G., Ryan D., Swift E. An Open-Label Study of Quetiapine Extended-Release in a Sample of Postpartum Women with Bipolar II Depressive Episode. *Curr Psychopharmacol.* 2015;4(1):17–26. doi: 10.2174/2211556004666150604235028.
61. Birnbaum A.K., Meador K.J., Karanam A., Brown C., May R.C., Gerard E.E. et al. Antiepileptic Drug Exposure in Infants of Breastfeeding Mothers With Epilepsy. *JAMA Neurol.* 2020;77(4):441–450. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.4443.
62. Bar-Oz B., Nulman I., Koren G., Ito S. Anticonvulsants and breastfeeding: A critical review. *Paediatr Drugs.* 2000;2:113–126. doi: 10.2165/00148581-200002020-00004.
63. Newport DJ., Pennell P.B., Calamaras M.R., Ritchie J.C., Newman M., Knight B. et al. Lamotrigine in breast milk and nursing infants: determination of exposure. *Pediatrics.* 2008;122(1):e223–e231. doi: 10.1542/peds.2007-3812.
64. Miyagi S.J., Collier A.C. Pediatric development of glucuronidation: the ontogeny of hepatic UGT1A4. *Drug Metab Dispos.* 2007;35(9):1587–1592. doi: 10.1124/dmd.107.015214.
65. Veiby G., Engelsen B.A., Gilhus N.E. Early Child Development and Exposure to Antiepileptic Drugs Prenatally and Through Breastfeeding: A Prospective Cohort Study on Children of Women With Epilepsy. *JAMA Neurol.* 2013;70(11):1367–1374. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.4290.
66. Meador K.J., Baker G.A., Browning N., Cohen M.J., Bromley R.L., Clayton-Smith J. et al. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA Pediatr.* 2014;168(8):729–736. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.118.
67. Viguera A.C., Newport DJ., Ritchie J., Stowe Z., Whitfield T., Mogielnicki J. et al. Lithium in breast milk and nursing infants: clinical implications. *Am J Psychiatry.* 2007;164(2):342–345. doi: 10.1176/ajp.2007.164.2.342.
68. Frew J.R. Psychopharmacology of bipolar I disorder during lactation: a case report of the use of lithium and aripiprazole in a nursing mother. *Arch Womens Ment Health.* 2015;18(1):135–136. doi: 10.1007/s00737-014-0469-9.
69. Galbally M., Bergink V., Vigod S.N., Buist A., Boyce P., Chandra P. et al. Breastfeeding and lithium: is breast always best? *Lancet Psychiatry.* 2018;5(7):534–536. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30085-3.
70. Khan S.J., Fersh M.E., Ernst C., Klipstein K., Albertini E.S., Lusskin S. Bipolar Disorder in Pregnancy and Postpartum: Principles of Management. *Curr Psychiatry Rep.* 2016;18(2):13. doi: 10.1007/s11920-015-0658-x.
71. Yatham L., Kennedy S., Parikh S.V., Schaffer A., Bond D.J., Frey B.N. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2018;20(2):97–170. doi: 10.1111/bdi.12609.
72. Baulieu E.E. Neurosteroids: of the nervous system, by the nervous system, for the nervous system. *Recent Prog Horm Res.* 1997;52:1–32.
73. Zorumski C.F., Paul S.M., Izumi Y., Covey D.F., Mennerick S. Neurosteroids, stress and depression: potential therapeutic opportunities. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(1):109–122. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.10.005.
74. Reddy D.S. Chapter 8 – Neurosteroids: endogenous role in the human brain and therapeutic potentials. *Prog Brain Res.* 2010;186:113–137. doi: 10.1016/B978-0-444-53630-3.00008-7.
75. Schüle C., Nothdurfter C., Rupprecht R. The role of allopregnanolone in depression and anxiety. *Prog Neurobiol.* 2014;113:79–87. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.09.003.
76. Crowley S.K., O'Buckley T.K., Schiller C.E., Stuebe A., Morrow A.L., Girdler S.S. Blunted neuroactive steroid and HPA axis responses to stress are associated with reduced sleep quality and negative affect in pregnancy: a pilot study. *Psychopharmacology.* 2016;233(7):1299–1310. doi: 10.1007/s00213-016-4217-x.
77. Osborne L.M., Gispén F., Sanyal A., Yenokyan G., Meilman S., Payne J.L. Lower allopregnanolone during pregnancy predicts postpartum depression: An exploratory study. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;79:116–121. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.02.012.
78. Deligiannidis K.M., Kroll-Desrosiers A.R., Mo S., Nguyen H.P., Svenson A., Jaitly N. et al. Peripartum neuroactive steroid and γ -aminobutyric acid profiles in women at-risk for postpartum depression. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;70:98–107. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.05.010.
79. Hellgren C., Comasco E., Skalkidou A., Sundström-Poromaa I. Allopregnanolone levels and depressive symptoms during pregnancy in relation to single nucleotide polymorphisms in the allopregnanolone synthesis pathway. *Horm Behav.* 2017;94:106–113. doi: 10.1016/j.yhbeh.2017.06.008.
80. Guintivano J., Sullivan P.F., Stuebe A.M., Penders T., Thorp J., Rubinow D.R. et al. Adverse life events, psychiatric history, and biological predictors of postpartum depression in an ethnically diverse sample of postpartum women. *Psychol Med.* 2018;48(7):1190–1200. doi: 10.1017/S0033291717002641.
81. Hirst J.J., Kelleher M.A., Walker D.W., Palliser H.K. Neuroactive steroids in pregnancy: key regulatory and protective roles in the foetal brain. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;139:144–153. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.04.002.
82. Tuem K.B., Atey T.M. Neuroactive Steroids: Receptor Interactions and Responses. *Front Neurol.* 2017;8:442. doi: 10.3389/fneur.2017.00442.
83. Benasi G., Guidi J., Offidani E., Balon R., Rickels K., Fava G.A. Benzodiazepines as a Monotherapy in Depressive Disorders: A Systematic Review. *Psychother Psychosom.* 2018;87(2):65–74. doi: 10.1159/000486696.
84. Botella G.M., Salitur F.G., Harrison B.L., Beres R.T., Bai Z., Blanco M.-J. et al. Neuroactive Steroids. 2. 3 α -Hydroxy-3 β -methyl-21-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-19-nor-5 β -pregnan-20-one (SAGE-217): A Clinical Next Generation Neuroactive Steroid Positive Allosteric Modulator of the (γ -Aminobutyric Acid)_A Receptor. *J Med Chem.* 2017;60(18):7810–7819. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00846.
85. Jacob T.C., Michels G., Silayeva L., Haydon J., Succol F., Moss S.J. Benzodiazepine treatment induces subtype-specific changes in GABA(A) receptor trafficking and decreases synaptic inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(45):18595–18600. doi: 10.1073/pnas.1204994109.
86. Modgil A., Parakala M.L., Ackley M.A., Doherty J.J., Moss S.J., Davies P.A. Endogenous and synthetic neuroactive steroids evoke sustained increases in the efficacy of GABAergic inhibition via a protein kinase C-dependent mechanism. *Neuropharmacology.* 2017;113(Pt A):314–322. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.10.010.

87. Bains J.S., Wamsteeker C., Inoue W. Stress-related synaptic plasticity in the hypothalamus. *Nat Rev Neurosci.* 2015;16(7):377–388. doi: 10.1038/nrn3881.
88. Hewitt S.A., Wamsteeker J.I., Kurz E.U., Bains J.S. Altered chloride homeostasis removes synaptic inhibitory constraint of the stress axis. *Nat Neurosci.* 2009;12(4):438–443. doi: 10.1038/nn.2274.
89. Lüscher B., Möhler H. Brexanolone, a neurosteroid antidepressant, vindicates the GABAergic deficit hypothesis of depression and may foster resilience. *F1000Res.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-751. doi: 10.12688/f1000research.18758.1.
90. Crowley S.K., Girdler S.S. Neurosteroid, GABAergic and hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis regulation: what is the current state of knowledge in humans? *Psychopharmacology (Berl.)*. 2014;231(17):3619–3634. doi: 10.1007/s00213-014-3572-8.
91. Yim I.S., Tanner Stapleton L.R., Guardino C.M., Hahn-Holbrook J., Dunkel Schetter C. Biological and psychosocial predictors of postpartum depression: systematic review and call for integration. *Annu Rev Clin Psychol.* 2015;11:99–137. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-101414-020426.
92. Scott L.J. Brexanolone: First Global Approval. *Drugs.* 2019;79(7):779–783. doi: 10.1007/s40265-019-01121-0.
93. Kanes S.J., Colquhoun H., Doherty J., Raines S., Hoffmann E., Rubinow D.R., Meltzer-Brody S. Open-label, proof-of-concept study of brexanolone in the treatment of severe postpartum depression. *Hum Psychopharmacol.* 2017;32(2):e2576. doi: 10.1002/hup.2576.
94. Kanes S., Colquhoun H., Gunduz-Bruce H., Raines S., Arnold R., Schacterle A. et al. Brexanolone (SAGE-547 injection) in post-partum depression: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;390(10093):480–489. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31264-3.
95. Meltzer-Brody S., Colquhoun H., Riesenberger R., Epperson C.N., Deligiannidis K.M., Rubinow D.R. et al. Brexanolone injection in post-partum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet.* 2018;392(10152):1058–1070. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31551-4.
96. Frieder A., Ferst M., Hainline R., Deligiannidis K.M. Pharmacotherapy of Postpartum Depression: Current Approaches and Novel Drug Development. *CNS Drugs.* 2019;33(3):265–282. doi: 10.1007/s40263-019-00605-7.
97. Li Y.F. A hypothesis of monoamine (5-HT) – Glutamate/GABA long neural circuit: Aiming for fast-onset antidepressant discovery. *Pharmacol Ther.* 2020;208:107494. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107494.

References

1. Anokye R., Acheampong E., Budu-Ainooson A., Obeng E.I., Akwasi A.G. Prevalence of postpartum depression and interventions utilized for its management. *Ann Gen Psychiatry.* 2018;17:18. doi: 10.1186/s12991-018-0188-0.
2. Franca U.L., McManus M. Frequency, trends, and antecedents of severe maternal depression after three million U.S. births. *PLoS One.* 2018;13(2):e0192854. doi: 10.1371/journal.pone.0192854.
3. Reznik V.A., Kozyrko E.V., Ryazanova O.V., Aleksandrovich Y.S., Ruhliada N.N., Tapiłskaya N.I. Prevalence and biochemical markers of postpartum depression. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2018;67(4):19–29. (In Russ.) doi: 10.17816/IOWD67419-29.
4. Kornetov N.A. Postpartum depression – the central problem of mental health of early motherhood. *Byulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine.* 2015;14(6):5–24. (In Russ.) doi: 10.20538/1682-0363-2015-6-5-24.
5. Fiala A., Švancara J., Klánová J., Kašpárek T. Sociodemographic and delivery risk factors for developing postpartum depression in a sample of 3233 mothers from the Czech ELSPEC study. *BMC Psychiatry.* 2017;17:104. doi: 10.1186/s12888-017-1261-y.
6. Mbarak B., Kilewo C., Kuganda S., Sunguya B.F. Postpartum depression among women with pre-eclampsia and eclampsia in Tanzania; a call for integrative intervention. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19:270. doi: 10.1186/s12884-019-2395-3.
7. Silverman M.E., Reichenberg A., Lichtenstein P., Sandin S. Is depression more likely following childbirth? A population-based study. *Arch Womens Ment Health.* 2019;22(2):253–258. doi: 10.1007/s00737-018-0891-5.
8. Wisner K.L., Sit D.K.Y., McShea M.C., Rizzo D.M., Zoretich R.A., Hughes C.L. et al. Onset timing, thoughts of self-harm, and diagnoses in postpartum women with screen-positive depression findings. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(5):490–498. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.87.
9. Pataky E.A., Ehler U. Longitudinal assessment of symptoms of postpartum mood disorder in women with and without a history of depression. *Arch Womens Ment Health.* 2020;23(3):391–399. doi: 10.1007/s00737-019-00990-4.
10. Silverman M.E., Reichenberg A., Savitz D.A., Cnattingius S., Lichtenstein P., Hultman C.M. The risk factors for postpartum depression: A population-based study. *Depression and Anxiety.* 2017;34(2):178–187. doi: 10.1002/da.22597.
11. Milgrom J., Gemmill A.W., Bilszta J.L., Hayes B., Barnett B., Brooks J. et al. Antenatal risk factors for postnatal depression: a large prospective study. *J Affect Disord.* 2008;108(1-2):147–157. doi: 10.1016/j.jad.2007.10.014.
12. Yazici E., Kirkan T.S., Aslan P.A., Aydin N., Yazici A.B. Untreated depression in the first trimester of pregnancy leads to postpartum depression: high rates from a natural follow-up study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:405–411. doi: 10.2147/NDT.S77194.
13. Slomian J., Honvo G., Emonds P., Reginster J.Y., Bruyère O. Consequences of maternal postpartum depression: A systematic review of maternal and infant outcomes. *Womens Health (Lond).* 2019;15:1745506519844044. doi: 10.1177/1745506519844044.
14. Tuovinen S., Lahti-Pulkkinen M., Girchenko P., Lipsanen J., Lahti J., Heinonen K. et al. Maternal depressive symptoms during and after pregnancy and child developmental milestones. *Depress Anxiety.* 2018;35(8):732–741. doi: 10.1002/da.22756.
15. Fariás-Antúnez S., Xavier M.O., Santos I.S. Effect of maternal postpartum depression on offspring's growth. *J Affect Disord.* 2018;228:143–152. doi: 10.1016/j.jad.2017.12.013.
16. Aoyagi S.-S., Takei N., Nishimura T., Nomura Y., Tsuchiya K.J. Association of late-onset postpartum depression of mothers with expressive language development during infancy and early childhood: the HBC study. *PeerJ.* 2019;7:e6566. doi: 10.7717/peerj.6566.
17. Kawai E., Takagai S., Takei N., Itoh H., Kanayama N., Tsuchiya K.J. et al. Maternal postpartum depressive symptoms predict delay in non-verbal communication in 14-month-old infants. *Infant Behav Dev.* 2017;46:33–45. doi: 10.1016/j.infbeh.2016.11.006.
18. Vizzini L., Popovic M., Zugna D., Vitiello B., Trevisan M., Pizzi C. et al. Maternal anxiety, depression and sleep disorders before and during pregnancy, and preschool ADHD symptoms in the NINFEA birth cohort study. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2019;28(5):521–531. doi: 10.1017/S2045796018000185.
19. Kingston D., Kehler H., Austin M.-P., Mughal M.K., Wajid A., Vermeyden L. et al. Trajectories of maternal depressive symptoms during pregnancy and the first 12 months postpartum and child externalizing and internalizing behavior at three years. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195365. doi: 10.1371/journal.pone.0195365.
20. Sharma V., Doobay M. Bipolar postpartum depression: An update and recommendations. *J Affect Disord.* 2017;219:105–111. doi: 10.1016/j.jad.2017.05.014.
21. Kazakovtsev B.A., Golland V.B. (eds.) *Mental and behavioural disorders (F00-F99) (ICD-10 Class V, adapted for use in the Russian Federation)*. M.: Ministry of Health of Russia; 1998. 512 p. (In Russ.) Available at: https://psychiatr.ru/download/1998?view=1&name=%D0%9C%D0%9A%D0%91-10_%D1%81_%D0%B3%D0%B8%D0%BF%D0%B5%D1%80%D1%81%D1%81%D1%8B%D0%BB%D0%BA%D0%B0%D0%BC%D0%B8.pdf.
22. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013. doi: 10.1176/appi.books.9780890425596.
23. Forty L., Jones L., Macgregor S., Caesar S., Cooper C., Hough A. et al. Familiality of postpartum depression in unipolar disorder: results of a family study. *Am J Psychiatry.* 2006;163(9):1549–1553. doi: 10.1176/ajp.2006.163.9.1549.
24. Stewart D.E., Vigod S. Postpartum Depression. *N Engl J Med.* 2016;375(22):2177–2186. doi: 10.1056/NEJMcp1607649.
25. Kozinsky Z., Dudas R.B. Validation studies of the Edinburgh Postnatal Depression Scale for the antenatal period. *J Affect Disord.* 2015;176:95–105. doi: 10.1016/j.jad.2015.01.044.
26. Fox M., Sandman C.A., Davis E.P., Glynn L.M. A longitudinal study of women's depression symptom profiles during and after the postpartum phase. *Depress Anxiety.* 2018;35(4):292–304. doi: 10.1002/da.22719.
27. Hoertel N., López S., Peyre H., Wall M.M., González-Pinto A., Limosin F., Blanco C. Are symptom features of depression during pregnancy, the postpartum period and outside the peripartum period distinct? Results from a nationally representative sample using item response theory (IRT). *Depress Anxiety.* 2015;32(2):129–140. doi: 10.1002/da.22334.
28. Golenkov A.V., Filonenko V.A., Filonenko A.V. Sleep disorders as one of the indicators of postpartum depression. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii = Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(4-2):81–88. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro201911904281.

29. Sockol L.E. A systematic review and meta-analysis of interpersonal psychotherapy for perinatal women. *J Affect Disord.* 2018;232:316–328. doi: 10.1016/j.jad.2018.01.018.
30. Nillni Y.I., Mehrizadeh A., Mayer L., Milanovic S. Treatment of depression, anxiety, and trauma-related disorders during the perinatal period: A systematic review. *Clin Psychol Rev.* 2018;66:136–148. doi: 10.1016/j.cpr.2018.06.004.
31. Payne J.L. Psychopharmacology in Pregnancy and Breastfeeding. *Med Clin North Am.* 2019;103(4):629–650. doi: 10.1016/j.mcna.2019.02.009.
32. Tracy T.S., Venkataramanan R., Glover D.D., Caritis S.N. Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A activity) during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(2):633–639. doi: 10.1016/j.ajog.2004.08.030.
33. Hantsoo L., Ward-O'Brien D., Czarkowski K.A., Gueorgieva R., Price L.H., Epperson C.N. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of sertraline for postpartum depression. *Psychopharmacology.* 2014;231(5):939–948. doi: 10.1007/s00213-013-3316-1.
34. Misri S., Abizadeh J., Albert G., Carter D., Ryan D. Restoration of functionality in postpartum depressed mothers: an open-label study with escitalopram. *J Clin Psychopharmacol.* 2012;32(5):729–732. doi: 10.1097/JCP.0b013e31826867c9.
35. Roy A., Cole K., Goldman Z., Barris M. Fluoxetine treatment of postpartum depression. *Am J Psychiatry.* 1993;150(8):1273a–1273. doi: 10.1176/ajp.150.8.1273a.
36. Cohen L.S., Viguera A.C., Bouffard S.M., Nonacs R.M., Morabito C., Collins M.H., Ablon J.S. Venlafaxine in the treatment of postpartum depression. *J Clin Psychiatry.* 2001;62(8):592–596. doi: 10.4088/jcp.v62n0803.
37. Nonacs R.M., Soares C.N., Viguera A.C., Pearson K., Poitras J.R., Cohen L.S. Bupropion SR for the treatment of postpartum depression: a pilot study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2005;8(3):445–449. doi: 10.1017/S1461145705005079.
38. Sharma V., Sommerdyk C. Are antidepressants effective in the treatment of postpartum depression? A systematic review. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2013;15(6):PCC.13r01529. doi: 10.4088/PCC.13r01529.
39. De Crescenzo F., Perelli F., Armando M., Vicari S. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for post-partum depression (PPD): a systematic review of randomized clinical trials. *J Affect Disord.* 2014;152–154:39–44. doi: 10.1016/j.jad.2013.09.019.
40. Molyneux E., Howard L.M., McGeown H.R., Karia A.M., Trevillion K. Antidepressant treatment for postnatal depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(9):CD002018. doi: 10.1002/14651858.CD002018.pub2.
41. Uguz F. Second-Generation Antipsychotics During the Lactation Period: A Comparative Systematic Review on Infant Safety. *J Clin Psychopharmacol.* 2016;36(3):244–252. doi: 10.1097/JCP.0000000000000491.
42. Orsolini L., Bellantuono C. Serotonin reuptake inhibitors and breastfeeding: a systematic review. *Hum Psychopharmacol.* 2015;30(1):4–20. doi: 10.1002/hup.2451.
43. Kronenfeld N., Berlin M., Shaniv D., Berkovitch M. Use of Psychotropic Medications in Breastfeeding Women. *Birth Defects Res.* 2017;109(12):957–997. doi: 10.1002/bdr2.1077.
44. Marshall A.M., Hernandez L.L., Horseman N.D. Serotonin and serotonin transport in the regulation of lactation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2014;19(1):139–146. doi: 10.1007/s10911-013-9304-6.
45. Holland D. An observation of the effect of sertraline on breast milk supply. *Aust N Z J Psychiatry.* 2000;34(6):1032. doi: 10.1080/000486700283.
46. Cuomo A., Maina G., Neal S.M., De Montis G., Rosso G., Scheggi S. et al. Using sertraline in postpartum and breastfeeding: balancing risks and benefits. *Exp Opin Drug Saf.* 2018;17(7):719–725. doi: 10.1080/14740338.2018.1491546.
47. Pinheiro E., Bogen D.L., Hoxha D., Ciolino J.D., Wisner K.L. Sertraline and breastfeeding: review and meta-analysis. *Arch Womens Ment Health.* 2015;18(2):139–146. doi: 10.1007/s00737-015-0499-y.
48. McAllister-Williams R.H., Baldwin D.S., Cantwell R., Easter A., Gilvarry E., Glove V. et al. British Association for Psychopharmacology consensus guidance on the use of psychotropic medication preconception, in pregnancy and postpartum. *J Psychopharmacol.* 2017;31(5):519–552. doi: 10.1177/026988117699361.
49. Uguz F., Arpaci N. Short-Term Safety of Paroxetine and Sertraline in Breastfed Infants: A Retrospective Cohort Study from a University Hospital. *Breastfeed Med.* 2016;11(9):487–489. doi: 10.1089/bfm.2016.0095.
50. Gentile S. Use of contemporary antidepressants during breastfeeding: a proposal for a specific safety index. *Drug Saf.* 2007;30(2):107–121. doi: 10.2165/00002018-200730020-00002.
51. Smit M., Dolman K.M., Honig A. Mirtazapine in pregnancy and lactation – a systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016;26(1):126–135. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.06.014.
52. Bellantuono C., Vargas M., Mandarelli G., Nardi B., Martini M.G. The safety of serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) in pregnancy and breastfeeding: a comprehensive review. *Hum Psychopharmacol.* 2015;30(3):143–151. doi: 10.1002/hup.2473.
53. Sriraman N.K., Melvin K., Meltzer-Brody S. ABM clinical protocol #18: use of antidepressants in breastfeeding mothers. *Breastfeed Med.* 2015;10(6):290–299. doi: 10.1089/bfm.2015.29002.
54. Shyken J.M., Babbar S., Babbar S., Forinash A. Benzodiazepines in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2019;62(1):156–167. doi: 10.1097/GRF.0000000000000417.
55. Sharma V., Sommerdyk C., Xie B. Aripiprazole augmentation of antidepressants for postpartum depression: a preliminary report. *Arch Womens Ment Health.* 2015;18(1):131–134. doi: 10.1007/s00737-014-0462-3.
56. Yazdani-Brojeni P., Tanoshima R., Taguchi N., Garcia-Bourneissen F., Wallach I., Moretti M.E. et al. Quetiapine Excretion Into Human Breast Milk. *J Clin Psychopharmacol.* 2018;38(4):362–364. doi: 10.1097/JCP.0000000000000905.
57. Misri S., Corral M., Wardrop A.A., Kendrick K. Quetiapine augmentation in lactation: a series of case reports. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26(5):508–511. doi: 10.1097/01.jcp.0000236656.70544.f3.
58. Aydin B., Nayir T., Sahin S., Yildiz A. Olanzapine and quetiapine use during breastfeeding: excretion into breast milk and safe breastfeeding strategy. *J Clin Psychopharmacol.* 2015;35(2):206–208. doi: 10.1097/JCP.0000000000000291.
59. Sharma V., Khan M., Sommerdyk C. Quetiapine in the Acute Treatment of Bipolar Postpartum Depression: A Chart Review. *J Clin Psychopharmacol.* 2015;35(6):733–735. doi: 10.1097/JCP.0000000000000415.
60. Misri S., Abizadeh J., Eng A.B., Albert G., Ryan D., Swift E. An Open-Label Study of Quetiapine Extended-Release in a Sample of Postpartum Women with Bipolar II Depressive Episode. *Curr Psychopharmacol.* 2015;4(1):17–26. doi: 10.2174/2211556004666150604235028.
61. Birnbaum A.K., Meador K.J., Karanam A., Brown C., May R.C., Gerard E.E. et al. Antiepileptic Drug Exposure in Infants of Breastfeeding Mothers With Epilepsy. *JAMA Neurol.* 2020;77(4):441–450. doi: 10.1001/jama-neurol.2019.4443.
62. Bar-Oz B., Nulman I., Koren G., Ito S. Anticonvulsants and breastfeeding: A critical review. *Paediatr Drugs.* 2000;2:113–126. doi: 10.2165/00148581-200002020-00004.
63. Newport D.J., Pennell P.B., Calamaras M.R., Ritchie J.C., Newman M., Knight B. et al. Lamotrigine in breast milk and nursing infants: determination of exposure. *Pediatrics.* 2008;122(1):e223–e231. doi: 10.1542/peds.2007-3812.
64. Miyagi S.J., Collier A.C. Pediatric development of glucuronidation: the ontogeny of hepatic UGT1A4. *Drug Metab Dispos.* 2007;35(9):1587–1592. doi: 10.1124/dmd.107.015214.
65. Veiby G., Engelsen B.A., Gilhus N.E. Early Child Development and Exposure to Antiepileptic Drugs Prenatally and Through Breastfeeding: A Prospective Cohort Study on Children of Women With Epilepsy. *JAMA Neurol.* 2013;70(11):1367–1374. doi: 10.1001/jama-neurol.2013.4290.
66. Meador K.J., Baker G.A., Browning N., Cohen M.J., Bromley R.L., Clayton-Smith J. et al. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA Pediatr.* 2014;168(8):729–736. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.118.
67. Viguera A.C., Newport D.J., Ritchie J., Stowe Z., Whitfield T., Mogielnicki J. et al. Lithium in breast milk and nursing infants: clinical implications. *Am J Psychiatry.* 2007;164(2):342–345. doi: 10.1176/ajp.2007.164.2.342.
68. Frew J.R. Psychopharmacology of bipolar I disorder during lactation: a case report of the use of lithium and aripiprazole in a nursing mother. *Arch Womens Ment Health.* 2015;18(1):135–136. doi: 10.1007/s00737-014-0469-9.
69. Galbally M., Bergink V., Vigod S.N., Buist A., Boyce P., Chandra P. et al. Breastfeeding and lithium: is breast always best? *Lancet Psychiatry.* 2018;5(7):534–536. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30085-3.
70. Khan S.J., Fersh M.E., Ernst C., Klipstein K., Albertini E.S., Lusskin S. Bipolar Disorder in Pregnancy and Postpartum: Principles of Management. *Curr Psychiatry Rep.* 2016;18(2):13. doi: 10.1007/s11920-015-0658-x.
71. Yatham L., Kennedy S., Parikh S.V., Schaffer A., Bond D.J., Frey B.N. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2018;20(2):97–170. doi: 10.1111/bdi.12609.
72. Baulieu E.E. Neurosteroids: of the nervous system, by the nervous system, for the nervous system. *Recent Prog Horm Res.* 1997;52:1–32.
73. Zorumski C.F., Paul S.M., Izumi Y., Covey D.F., Mennerick S. Neurosteroids, stress and depression: potential therapeutic opportunities. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(1):109–122. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.10.005.
74. Reddy D.S. Chapter 8 – Neurosteroids: endogenous role in the human brain and therapeutic potentials. *Prog Brain Res.* 2010;186:113–137. doi: 10.1016/B978-0-444-53630-3.00008-7.

75. Schüle C., Nothdurfter C., Rupprecht R. The role of allopregnanolone in depression and anxiety. *Prog Neurobiol.* 2014;113:79–87. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.09.003.
76. Crowley S.K., O'Buckley T.K., Schiller C.E., Stuebe A., Morrow A.L., Girdler S.S. Blunted neuroactive steroid and HPA axis responses to stress are associated with reduced sleep quality and negative affect in pregnancy: a pilot study. *Psychopharmacology.* 2016;233(7):1299–1310. doi: 10.1007/s00213-016-4217-x.
77. Osborne L.M., Gispén F., Sanyal A., Yenokyan G., Meilman S., Payne J.L. Lower allopregnanolone during pregnancy predicts postpartum depression: An exploratory study. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;79:116–121. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.02.012.
78. Deligiannidis K.M., Kroll-Desrosiers A.R., Mo S., Nguyen H.P., Svenson A., Jaitly N. et al. Peripartum neuroactive steroid and γ -aminobutyric acid profiles in women at-risk for postpartum depression. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;70:98–107. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.05.010.
79. Hellgren C., Comasco E., Skalkidou A., Sundström-Poromaa I. Allopregnanolone levels and depressive symptoms during pregnancy in relation to single nucleotide polymorphisms in the allopregnanolone synthesis pathway. *Horm Behav.* 2017;94:106–113. doi: 10.1016/j.yhbeh.2017.06.008.
80. Guintivano J., Sullivan P.F., Stuebe A.M., Penders T., Thorp J., Rubinow D.R. et al. Adverse life events, psychiatric history, and biological predictors of postpartum depression in an ethnically diverse sample of postpartum women. *Psychol Med.* 2018;48(7):1190–1200. doi: 10.1017/S0033291717002641.
81. Hirst J.J., Kelleher M.A., Walker D.W., Palliser H.K. Neuroactive steroids in pregnancy: key regulatory and protective roles in the foetal brain. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;139:144–153. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.04.002.
82. Tuem K.B., Atey T.M. Neuroactive Steroids: Receptor Interactions and Responses. *Front Neurol.* 2017;8:442. doi: 10.3389/fneur.2017.00442.
83. Benasi G., Guidi J., Offidani E., Balon R., Rickels K., Fava G.A. Benzodiazepines as a Monotherapy in Depressive Disorders: A Systematic Review. *Psychother Psychosom.* 2018;87(2):65–74. doi: 10.1159/000486696.
84. Botella G.M., Salitur F.G., Harrison B.L., Beresit R.T., Bai Z., Blanco M.-J. et al. Neuroactive Steroids. 2. 3 α -Hydroxy-3 β -methyl-21-(4-cyano-1H-pyrazol-1'-yl)-19-nor-5 β -pregnan-20-one (SAGE-217): A Clinical Next Generation Neuroactive Steroid Positive Allosteric Modulator of the (γ -Aminobutyric Acid)_A Receptor. *J Med Chem.* 2017;60(18):7810–7819. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00846.
85. Jacob T.C., Michels G., Silayeva L., Haydon J., Succol F., Moss S.J. Benzodiazepine treatment induces subtype-specific changes in GABA(A) receptor trafficking and decreases synaptic inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(45):18595–18600. doi: 10.1073/pnas.1204994109.
86. Modgil A., Parakala M.L., Ackley M.A., Doherty J.J., Moss S.J., Davies P.A. Endogenous and synthetic neuroactive steroids evoke sustained increases in the efficacy of GABAergic inhibition via a protein kinase C-dependent mechanism. *Neuropharmacology.* 2017;113(Pt A):314–322. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.10.010.
87. Bains J.S., Wamsteeker C., Inoue W. Stress-related synaptic plasticity in the hypothalamus. *Nat Rev Neurosci.* 2015;16(7):377–388. doi: 10.1038/nrn3881.
88. Hewitt S.A., Wamsteeker J.I., Kurz E.U., Bains J.S. Altered chloride homeostasis removes synaptic inhibitory constraint of the stress axis. *Nat Neurosci.* 2009;12(4):438–443. doi: 10.1038/nn.2274.
89. Lüscher B., Möhler H. Brexanolone, a neurosteroid antidepressant, vindicates the GABAergic deficit hypothesis of depression and may foster resilience. *F1000Res.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-751. doi: 10.12688/f1000research.18758.1.
90. Crowley S.K., Girdler S.S. Neurosteroid, GABAergic and hypothalamic pituitary-adrenal (HPA) axis regulation: what is the current state of knowledge in humans? *Psychopharmacology (Berl.)*. 2014;231(17):3619–3634. doi: 10.1007/s00213-014-3572-8.
91. Yim I.S., Tanner Stapleton L.R., Guardino C.M., Hahn-Holbrook J., Dunkel Schetter C. Biological and psychosocial predictors of postpartum depression: systematic review and call for integration. *Annu Rev Clin Psychol.* 2015;11:99–137. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-101414-020426.
92. Scott L.J. Brexanolone: First Global Approval. *Drugs.* 2019;79(7):779–783. doi: 10.1007/s40265-019-01121-0.
93. Kanes S.J., Colquhoun H., Doherty J., Raines S., Hoffmann E., Rubinow D.R., Meltzer-Brody S. Open-label, proof-of-concept study of brexanolone in the treatment of severe postpartum depression. *Hum Psychopharmacol.* 2017;32(2):e2576. doi: 10.1002/hup.2576.
94. Kanes S., Colquhoun H., Gunduz-Bruce H., Raines S., Arnold R., Schacterle A. et al. Brexanolone (SAGE-547 injection) in post-partum depression: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;390(10093):480–489. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31264-3.
95. Meltzer-Brody S., Colquhoun H., Riesenber R., Epperson C.N., Deligiannidis K.M., Rubinow D.R. et al. Brexanolone injection in post-partum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet.* 2018;392(10152):1058–1070. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31551-4.
96. Frieder A., Fersh M., Hainline R., Deligiannidis K.M. Pharmacotherapy of Postpartum Depression: Current Approaches and Novel Drug Development. *CNS Drugs.* 2019;33(3):265–282. doi: 10.1007/s40263-019-00605-7.
97. Li Y.F. A hypothesis of monoamine (5-HT) – Glutamate/GABA long neural circuit: Aiming for fast-onset antidepressant discovery. *Pharmacol Ther.* 2020;208:107494. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107494.

Информация об авторах:

Овчинников Алексей Валерьевич, клинический ординатор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119034, Россия, Москва, Кропоткинский пер., д. 23; e-mail: ovchinnikov.alexey@yandex.ru

Ваззаева Тамара Иродионовна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения новых средств и методов терапии Отдела пограничной психиатрии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119034, Россия, Москва, Кропоткинский пер., д. 23; e-mail: vazagaeva@mail.ru

Information about the authors:

Aleksey V. Ovchinnikov, Resident Medical Practitioner, Federal State Budgetary Institution "V.P. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kropotkinskiy Per., Moscow, 119034, Russia; e-mail: ovchinnikov.alexey@yandex.ru

Tamara I. Vazagaeva, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, New Therapies and Treatment Modalities Unit, Boundary Psychiatry Department, Federal State Budgetary Institution "V.P. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kropotkinskiy Per., Moscow, 119034, Russia; e-mail: vazagaeva@mail.ru

Современная концепция нейропротективной терапии в остром периоде ишемического инсульта

А.А. Кулеш, ORCID: 0000-0001-6061-8118, e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26
Городская клиническая больница №4; 614107, Россия, Пермь, ул. Ким, д. 2

Резюме

В последние годы достигнуты значительные успехи в лечении острого ишемического инсульта. С учетом тенденции к увеличению доли пациентов, которым проводится внутривенный тромболизис и/или механическая тромбоэкстракция, оправдан вопрос: осталось ли место для нейропротективной терапии (НТ) в эпоху активного внедрения реперфузионного лечения?

В обзоре рассмотрены основные механизмы поражения головного мозга при ишемии/реперфузии и ведущие нейропротективные стратегии, изученные в клинических исследованиях. Представлены нейропротективные подходы, направленные на подавление эксайтотоксичности, оксидантного и нитрозативного стресса. Обсуждена клиническая эффективность сульфата магния, мочевой кислоты и эдаравона. Охарактеризованы немедикаментозные методы нейропротекции, в числе которых дистанционное ишемическое кондиционирование, терапевтическая гипотермия и нейростимуляция. Обсуждена НТ в ситуации невозможности обеспечения церебральной реперфузии. Проанализированы результаты рандомизированных клинических исследований и метаанализов, посвященных цитиколину. Приведен клинический случай, иллюстрирующий ведение пациента, у которого в силу течения заболевания проведение реперфузионной терапии было неосуществимо.

В эпоху активного развития реперфузионных методов лечения ишемического инсульта изменилось целеполагание НТ: она призвана расширить возможности применения и повысить эффективность внутривенного тромболизиса и/или механической тромбоэкстракции, а также нивелировать их негативные реперфузионные эффекты. Основными мишенями для НТ остаются эксайтотоксичность, оксидантный и нитрозативный стресс. С другой стороны, реальная клиническая ситуация, связанная с низкой частотой применения реперфузионных технологий в нашей стране, диктует необходимость применения нейропротекторов, эффективных у данной категории пациентов. В этом отношении назначение цитиколина увеличивает шансы на восстановление функциональной независимости. Наиболее эффективно применение препарата начиная с первого дня заболевания в дозе 2000 мг/сут внутривенно в течение не менее 4–6 нед. с дальнейшим длительным пероральным приемом в дозе 1000 мг/сут.

Ключевые слова: инсульт, эксайтотоксичность, оксидантный стресс, нейропротекция, дистанционное ишемическое кондиционирование, терапевтическая гипотермия, нейростимуляция, цитиколин

Для цитирования: Кулеш А.А. Современная концепция нейропротективной терапии в остром периоде ишемического инсульта. *Медицинский совет*. 2020;(11):82–91. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-82-91.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The modern concept of neuroprotective therapy in the acute period of ischemic stroke

Aleksey A. Kulesh, ORCID: 0000-0001-6061-8118, e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

E.A. Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614000, Russia
City Clinical Hospital No. 4; 2, Kim St., Perm, 614107, Russia

Abstract

In recent years, significant successes have been achieved in the treatment of acute ischemic stroke. Given the trend towards an increase in the proportion of patients undergoing intravenous thrombolysis and / or mechanical thrombectomy, the question justifies: is there place for neuroprotective therapy (NT) in the era of active introduction of reperfusion treatment?

The review discusses the main mechanisms of brain damage in ischemia / reperfusion and the leading neuroprotective strategies studied in clinical trials. Neuroprotective approaches to suppress excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress are presented. The clinical efficacy of magnesium sulfate, uric acid, and edaravone is discussed. Non-pharmacological methods of neuroprotection have been characterized, including remote ischemic conditioning, therapeutic hypothermia and neurostimulation. NT in a situation of impossibility of cerebral reperfusion is discussed. The results of randomized clinical trials and meta-analyses on citicoline (ceraxon) are analyzed. A clinical case is presented illustrating the management of a patient for whom reperfusion therapy was not feasible due to the course of the disease.

In the era of the active development of reperfusion methods for the treatment of ischemic stroke, the goal-setting of NT has changed: it is intended to expand the possibilities of application and increase the effectiveness of intravenous thrombolysis and/or mechanical thrombectomy, as well as neutralize their negative reperfusion effects. The main targets for NT remain excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress. On the other hand, the real clinical situation associated with the low frequency of reperfusion technology in our country necessitates the use of neuroprotectors effective in this category of patients. In this regard, the administration of ceraxon increases the chances of achieving functional independence. The most effective use of the drug from the first day of the disease at a dose of 2000 mg per day intravenously for at least 4–6 weeks with further long-term oral administration at a dose of 1000 mg per day.

Keywords: stroke, excitotoxicity, oxidative stress, neuroprotection, remote ischemic conditioning, therapeutic hypothermia, neurostimulation, citicoline

For citation: Kulesh A.A. The modern concept of neuroprotective therapy in the acute period of ischemic stroke. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(11):82–91. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-82-91.

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

ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации стандартизированные коэффициенты смертности от cerebrovasкулярных болезней для лиц в возрасте 50 лет и старше в период с 2000 по 2014 г. составили 1353 на 100 тыс. для мужчин и 1080 на 100 тыс. для женщин. При этом на «инфаркт мозга» приходится 20,1% смертей в группе cerebrovasкулярных болезней для мужчин и 19,2% смертей для женщин [1]. В последние годы достигнуты значительные успехи в лечении острого ишемического инсульта (ИИ), связанные в первую очередь с развитием методов реперфузионной терапии. В исследовании WAKE-UP продемонстрировано, что проведение внутривенного тромболизиса (BT) альтеплазой у пациентов с неизвестным временем развития ИИ, имеющих благоприятный DWI-FLAIR паттерн, позволяет добиться лучшего функционального исхода [2]. В исследовании EXTEND и последующем метаанализе доказана эффективность и безопасность BT альтеплазой в интервале 4,5–9 ч от развития ИИ или у пациентов с «инсультом при пробуждении» при наличии благоприятного паттерна по данным КТ- или МРТ-перфузионного исследования [3]. В обоих исследованиях зафиксировано повышение частоты развития геморрагических трансформаций, что, однако, не снизило эффективность лечения.

Практически одновременно раскрыт беспрецедентный клинический потенциал механической тромбоэкстракции (МТЭ) при ИИ на фоне окклюзии крупной артерии, терапевтическое окно для которой, благодаря исследованиям DEFUSE 3 и DAWN (учитывался перфузионный профиль), расширено до 16–24 ч [4, 5]. В исследовании DAWN (МТЭ в среднем через 12,5 ч от развития инсульта) имел место наибольший в истории исследований при инсульте абсолютный прирост благоприятного функционального исхода – 35,5%, а в DEFUSE – 3 (11 ч от развития инсульта): достигнуто абсолютное снижение летальности и инвалидизации на 20%. При этом чем позже проводилось вмешательство, тем лучший исход достигался, что обозначается как «парадокс позднего терапевтического окна» [6].

С учетом сказанного оправдан вопрос: осталось ли место для нейропротективной терапии (НТ) в эпоху активного внедрения реперфузионного лечения ИИ? Ответ на этот вопрос, конечно, утвердительный, так как, во-первых, применение реперфузионной терапии в реальной клинической практике все еще недостаточно широко [7]; во-вторых, даже при ее проведении остаются пациенты, у которых положительный эффект не достигнут (≥ 30 –40% больных при МТЭ в 6-часовом терапевтическом окне, $\geq 50\%$ пациентов при МТЭ в расширенном терапевтическом окне, $\geq 55\%$ больных при BT в 4,5-часовом диапазоне и ≥ 50 –60% пациентов при BT в расширенном диапазоне) [8]; в-третьих, нерешенной остается проблема повышения числа геморрагических трансформаций, в том числе симптомных, и реперфузионного повреждения; и в-четвертых, несмотря на достижение благоприятного функционального исхода по модифици-

рованной шкале Рэнкин (mRS), у ряда пациентов остаются и/или прогрессируют когнитивные, эмоциональные расстройства и снижается качество жизни [9, 10].

СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ В ОСТРЕЙШЕМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Ведущей целью лечения ИИ считается реканализация заинтересованной артерии, ассоциированная с повышением вероятности достижения хорошего долгосрочного функционального исхода и снижением риска смерти в 4–5 раз [11]. При этом у каждого четвертого пациента реканализация не приводит к реперфузии, а у каждого второго больного инфаркт развивается в зоне гиперперфузии [12]. Результаты исследований по МТЭ свидетельствуют о наличии несоответствия между реканализацией (3/4 пациентов) и реперфузией ($< 1/2$ пациентов), которое объясняет субоптимальную эффективность лечения [13]. Различия между полной (mTICI3) и неполной (mTICI2b) реперфузией (обе считаются индикатором хорошего клинического исхода) заключаются в том, что mTICI3 характеризуется меньшим итоговым размером инфаркта и лучшим результатом mRS через 3 мес. [14]. В основе реканализационно-реперфузионного несоответствия может лежать нарушение перфузии микроциркуляторного русла, на долю которого приходится 96% cerebrovasкулярной системы. Структурные и функциональные изменения микроциркуляторного русла сопряжены с феноменом “no-reflow”, опосредованным перicyтами и проявляющимся в блокировании микроциркуляции нейтрофилами в сочетании с тромбообразованием in situ и отеком сосудистой стенки [15]. Стратегия подавления “no-reflow” тестируется в исследовании Chemical Optimization of Cerebral Embolectomy in patients with acute stroke treated with mechanical thrombectomy (CHOICE) (2018–002195–40), в котором альтеплаза вводится интраартериально сразу при завершении ТЭ.

В качестве важной цели лечения пациентов с ИИ постулируется сохранение ишемической пенумбры. Поэтому одно из направлений НТ у пациентов – кандидатов на BT и/или МТЭ представлено так называемой «заморозкой пенумбры», под которой понимается медикаментозное и/или немедикаментозное лечение, направленное на замедление процесса трансформации пенумбры в ядро инфаркта. Данная терапия наиболее актуальна при транспортировке пациентов до госпиталя или из первичного сосудистого отделения в региональный сосудистый центр, а также в период ожидания и проведения реперфузионного вмешательства [16].

Гибель нейронов в зоне ишемической пенумбры опосредована множеством процессов, из которых наиболее изучены эксайтотоксичность, оксидантный и нитрокативный стресс [17]. Экспериментальные данные, полученные преимущественно в исследованиях на грызунах, указывают на наличие множества механизмов защиты мозга от локальной ишемии, варьирующих от блокады нейромедиаторных рецепторов до прерывания путей

клеточной гибели, например, при помощи гипотермии или гипероксигенации. При этом, несмотря на обнадеживающие данные доклинических исследований, значительное число клинических испытаний не смогли подтвердить эффективность лекарственных препаратов, влияющих на один или несколько из указанных механизмов. Из более чем 1000 разработанных нейропротективных агентов лишь десятая часть используется в клинической практике [18]. Составляющие ишемического каскада разворачиваются неединовременно: эксайтотоксичность развивается в первые минуты ИИ и достигает пика в первые часы, тогда как оксидативный, нитрозативный стресс и воспаление возникают в первые часы и поддерживаются на высоком уровне в течение нескольких дней. Поэтому нейтрализация данных процессов возможна либо путем «коктейльной терапии», с применением ряда агентов, актуальных для каждой стадии, либо при применении мультимодальных средств [19].

Среди множества возможных причин диссоциации доклинических и клинических данных наиболее важными представляются существенные различия в течении ИИ у животных и человека, а также недостатки дизайна клинических испытаний, в частности слишком позднее назначение НТ в большинстве РКИ (отсрочка до 48 ч и более), тогда как понятие «терапевтическое окно» не менее актуально и для данного вида терапии и составляет в идеале не более 1 ч [19, 20]. С временных позиций НТ может быть инициирована на догоспитальном этапе, в стационаре до выполнения нейровизуализации, в процессе и после ВТ, до или в процессе транспортировки в другую медицинскую организацию, до или в процессе МТЭ, а также в нейрореанимации. Нейропротекторы, позиционируемые для догоспитального использования, должны быть безопасными при внутримозговом кровоизлиянии, не взаимодействовать с альтеплазой и иметь доказанную эффективность при раннем назначении [21].

Таким образом, современные принципы НТ при ИИ включают: оперативность лечения, наличие значимой молекулярной мишени, использование фармакологических и нефармакологических агентов, применение которых возможно в комбинации с ВТ и МТЭ, наличие интраартериального пути введения препарата для таргетной нейропротекции при МТЭ [19].

Современная НТ ставит перед собой следующие основные задачи: (1) расширение терапевтического окна для ВТ и МТЭ, (2) предотвращение или замедление роста ядра инфаркта у пациентов с окклюзией магистральной артерии, требующих эндоваскулярного лечения («заморозка пенумбры»), (3) максимизация церебральной реперфузии, в частности за счет подавления феномена «no-reflow», (4) предотвращение реперфузионного повреждения и геморрагической трансформации, (5) профилактика вторичного, в частности иммуопосредованного повреждения при ИИ, а также (6) эффективность в ситуации, когда реперфузионная терапия не может быть проведена. Последняя задача особенно актуальна для нашей страны, где частота выполнения ВТ и тем более МТЭ остается низкой.

НЕЙРОПРОТЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ, НАПРАВЛЕННАЯ НА ЭКСАЙТОТОКСИЧНОСТЬ, ОКСИДАНТНЫЙ И НИТРОЗАТИВНЫЙ СТРЕСС

В процессе ишемии и реперфузии ряд процессов приводит к появлению повреждающих концентраций активных форм кислорода и азота, которые в зависимости от своей химической природы, концентрации и локализации провоцируют клеточный ответ, варьирующий от модуляции межклеточной передачи до оксидантного или нитрозативного повреждения мозга. Повторный вход кислорода и глюкозы в ишемизированную клетку при реперфузии влечет за собой избыточную продукцию активных форм кислорода и азота, некомпенсируемых естественным антиоксидантным резервом, что приводит к реперфузионному повреждению [22]. Для данного феномена свойственна сверхэкспрессия провоспалительных генов микроциркуляторного русла, активация эндотелия (обладающего провоспалительным и прокоагуляционным потенциалом), нарушение целостности ГЭБ, рекрутмент лейкоцитов, повышенная продукция цитокинов, отек мозга и возрастание риска развития геморрагической трансформации [23]. В настоящее время не существует методов предотвращения реперфузионного синдрома, но в качестве потенциальных мер продолжают изучаться строгий контроль гликемии, а также препараты, подавляющие оксидантный стресс и воспаление.

Среди различных механизмов ишемического и реперфузионного повреждения наиболее полно изучена эксайтотоксичность, которая заключается в быстром и массивном высвобождении и подавлении обратного захвата глутамата вследствие нехватки энергии в клетке, что в конечном итоге приводит к повышению внутриклеточной концентрации кальция [24]. Несмотря на очевидную значимость эксайтотоксичности в патогенезе ИИ, ни одно из клинических исследований не смогло доказать эффективности соответствующих медикаментозных стратегий, в частности, не увенчалось успехом применение на догоспитальном этапе и в течение последующих суток сульфата магния (FAST-MAG, n = 1700) [25].

Другое классическое направление НТ связано с подавлением оксидантного и нитрозативного стресса, усугубляющего эффекты эксайтотоксичности и обусловленного повышенной продукцией в фагоцитах, эндотелиальных и глиальных клетках супероксидного аниона, пероксида водорода, гидроксильных радикалов, пероксинитрита или диоксида азота [26]. Из указанных молекул в качестве наилучшей терапевтической мишени рассматривается пероксинитрит, который, в отличие от других активных форм кислорода и азота, более токсичен, легко пересекает клеточные мембраны, взаимодействует с наиболее важными биомолекулами и не имеет установленных физиологических функций [27]. В исследованиях SAINT I и II получены противоречивые результаты в отношении эффективности скэвенджера (поглотителя) пероксинитрита – дисульфенат натрия [28].

Перспективно использование мочевой кислоты, являющейся конечным окислительным продуктом пуринового

катаболизма и обеспечивающей две трети антиоксидантной емкости плазмы. Не проникая через ГЭБ, мочевая кислота тем не менее препятствует образованию свободных радикалов в цереброваскулярном эндотелии и служит мощным сквенджером пероксинитрита [29]. В исследовании URICOICTUS (n = 411) подтверждена безопасность комбинации мочевой кислоты и альтеплазы в первые 4,5 ч ИИ. Несмотря на то что эффективность мочевой кислоты в отношении исхода по mRS не была установлена, применение препарата сопряжено с меньшей частотой ранних экзаксаций, замедлением роста очага инфаркта и лучшим функциональным исходом у женщин, пациентов с гипергликемией, а также при проведении МТЭ в составе реперфузионной терапии [30, 31].

В Японии и Китае активно изучается другой сквенджер свободных радикалов, эдаравон, комбинированное использование которого со стандартной терапией увеличивает число пациентов с отчетливым неврологическим улучшением, хотя вывод преждевременно считать окончательным [32]. По данным анализа регистра RESCUE-Japan, у пациентов с окклюзией магистральной артерии эдаравон эффективен в комбинации с ВТ, но не с МТЭ [33]. Недавний ретроспективный анализ национального Японского регистра (>11 тыс. пациентов) указывает на то, что комбинация эдаравона, назначенная в первые 2 дня, и эндоваскулярное лечение могут иметь перспективы использования [34]. Анализ результатов лечения 61 тыс. пациентов с ИИ в Японии показал, что назначение эдаравона ассоциировано с небольшим улучшением неврологических функций при всех типах ИИ, хотя клиническая значимость данного улучшения ограничена [35].

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

Немедикаментозные методы «заморозки пенумбры» основываются на двух базовых принципах: улучшении доставки кислорода в зону пенумбры путем усиления переноса кислорода и/или коллатерального кровообращения и снижении потребности ткани мозга в кислороде [21]. Первый подход реализуется путем нормобарической гипероксии, позволяющей повысить парциальное давление кислорода в пенумбре более чем в два раза [36]. Метод безопасен, но его эффективность, в частности в сочетании в реперфузионной терапией, остается до конца не установленной [37, 38]. В отношении улучшения коллатерального кровообращения исследовались такие методы, как опускание головного конца кровати, гипертония, индуцированная гипертензия, эффективность которых не была подтверждена.

Дистанционное ишемическое кондиционирование. Дистанционное ишемическое кондиционирование (remote ischemic conditioning) (ДИК) свое первое применение нашло в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца. ДИК с наложением манжеты для измерения АД на конечность эффективно защищает отдаленные ткани, в частности мозг, от пролонгированной ишемии (например, при ИИ) и ишемического/реперфузионного повреждения

(например, при реваскуляризации). ДИК может применяться до (прекондиционирование), в течение (перкондиционирование) и после (посткондиционирование) ишемического события, причем все варианты обладают сопоставимой нейропротективной активностью [39]. Основная гипотеза, объясняющая эффективность ДИК, состоит в том, что транзитное ишемическое/реперфузионное повреждение индуцирует высвобождение гуморальных факторов и местных биологически активных веществ (NO, нитрит, аденозин и др.), которые активируют афферентные нейрональные и гуморальные пути. Это приводит к подавлению оксидантного повреждения и нейровоспаления и в конечном итоге сохраняет пенумбру, улучшает перфузию и препятствует нарушению целостности ГЭБ [40]. Кроме того, перкондиционирование при ишемии нижних конечностей может способствовать высвобождению сигнальных молекул, расширяющих лептоменингеальные анастомозы и улучшающих перфузию пенумбры. Наиболее распространен протокол, включающий 3–5 циклов 5-минутной ишемии руки с 5-минутными реперфузионными перерывами между ними [39]. Из исследования K.D. Hougaard et al. (n = 443) стало известно, что сессия дистанционного ишемического перкондиционирования, осуществленная во время транспортировки пациента в стационар в первые 4,5 ч (с наименьшим проведением ВТ), не влияет на размер и рост очага, но обладает нейропротективным эффектом по данным анализа выживаемости ткани [41]. В исследовании RECAST (Remote Ischemic Conditioning After Stroke Trial) (n = 26) дистанционное ишемическое посткондиционирование позволило достичь более низкого значения NIHSS через 3 мес. после ИИ [42]. Более эффективно ДИК с повторными сеансами. Впечатляющие результаты опубликованы в 2012 г. R. Meng et al. (n = 68): у пациентов с манифестными интракраниальными стенозами проведение сеансов посткондиционирования (компрессия руки) два раза в день в течение 300 дней снижает частоту повторного инсульта (7,9% vs 26,7%) и улучшает функциональный исход через 3 мес. [43]. Последующее РКИ, проведенное на схожей популяции пациентов, подтвердило положительный результат [44]. Исследования, выполненные с включением пациентов, страдающих церебральной болезнью мелких сосудов [45] (n = 17 и n = 30), продемонстрировали, что повторные сеансы ДИК (два раза в день в течение года) приводят к снижению выраженности гиперинтенсивности белого вещества [46, 47]. Вследствие высокого риска систематических ошибок в перечисленных работах по результатам метаанализа 7 исследований (735 пациентов) польза ДИК в профилактике и лечении ИИ остается недоказанной [39, 48].

На 5-й конференции по инсульту Европейской инсультной организации доложены результаты исследования RESCUE (Remote Ischemic Conditioning in Acute Brain Infarction Study), которое проводилось во Франции и включало 188 пациентов с МРТ-подтвержденным каротидным ИИ в первые 6 ч заболевания, получавших реперфузионную терапию. Дистанционное ишемическое перкондиционирование заключалось в четырех циклах компрессии и декомпрессии бедра длительностью по 5 мин

в первые 6 ч ИИ [49]. В исследовании не удалось достичь первичной конечной точки – различий в росте очага в первые 24 ч заболевания по данным DWI MPT. Эффективность ДИК продолжает изучаться в нескольких РКИ (RECAST-2, REVISE-2, RESIST, REMOTE-CAT, REPOST и др.). Таким образом, ДИК безопасно и легко применимо в рутинной практике в составе реперфузионной терапии, но его эффективность требует дальнейших доказательств.

Управляемая гипотермия. В течение длительного времени терапевтическая гипотермия используется в качестве нейропротективного вмешательства при черепно-мозговой травме, глобальной ишемии после остановки кровообращения и гипоксически-ишемической энцефалопатии [50]. При ИИ умеренная глобальная гипотермия снижает потребность мозга в кислороде, подавляет воспалительный ответ и апоптоз. Несмотря на осуществимость гипотермии у пациентов с ИИ (ICTuS и ICTuS-L), трансляция ее положительных эффектов, показанных в экспериментальных исследованиях, в клиническую практику столкнулась с рядом проблем, главные из которых: длительное время, требующееся на заморозку; плохая переносимость процедуры пожилыми пациентами и при наличии сопутствующих заболеваний; нежелательные системные эффекты (иммуносупрессия, пневмония, сердечно-сосудистые осложнения, повышение летальности); сложность сочетания с реперфузионной терапией [51, 52].

Нейростимуляция. Нейростимуляция открывает новейшее направление НТ. Крылонебный ганглий осуществляет парасимпатическую иннервацию каротидного бассейна. Из экспериментальных исследований известно, что стимуляция крылонебного ганглия повышает коллатеральный кровоток, стабилизирует ГЭБ и уменьшает размер инфаркта мозга [53]. По результатам РКИ ImpACT-24B (n = 1000) данная методика безопасна в первые 8–24 ч ИИ у пациентов без реперфузионной терапии, хотя и не обладает большей эффективностью в сравнении с фиктивной процедурой. При этом среди пациентов с корковым ИИ (52%) нейростимуляция сопряжена с достижением благоприятного функционального исхода [54].

НЕЙРОПРОТЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ В СИТУАЦИИ НЕВОЗМОЖНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ РЕПЕРФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ

К числу препаратов, обладающих сочетанным нейрососудистым протекторным и репаративным эффектом, относится цитиколин, который представляет собой экзогенную форму цитидин-5-дифосфохолина, необходимого для биосинтеза мембранных фосфолипидов. Цитиколин действует на нескольких уровнях ишемического каскада и обладает множеством нейрорепаративных эффектов [55–62]. До опубликования в 2012 г. результатов исследования ICTUS (International Citicoline Trial on acUte Stroke) препарат уже был изучен в клинических испытаниях с участием более 11 тыс. пациентов и волонтеров с различными неврологическими заболеваниями, включая ИИ [63–65]. Во всех этих исследованиях цитиколин продемонстрировал профиль безопасности, сопоставимый с плацебо.

Метаанализ индивидуальных данных РКИ, выполненный в 2002 г. A. Dávalos et al., показал, что пероральный прием препарата в дозе 500–2000 мг/сут в течение первых 6 нед. ассоциирован с увеличением шанса достижения полного функционального и неврологического восстановления у пациентов с умеренным и тяжелым ИИ на 33% в сравнении с плацебо [66]. Последующий метаанализ подтвердил данные результаты [67].

В РКИ ICTUS включались пациенты (n = 2298) с умеренным и тяжелым (NIHSS > 8 баллов) острым ИИ, поступившие в университетские клиники Германии, Испании и Португалии [68]. Половине больных (n = 1148) в первые сутки от развития симптомов назначался цитиколин в дозе 1000 мг внутривенно каждые 12 ч в течение 3 дней с дальнейшим переходом на пероральный прием 1000 мг/сут в течение 6 нед.; другая половина больных получала плацебо. В качестве первичного исхода оценивалось восстановление на 90-й день по результату глобального теста, состоящего из трех показателей успешности: NIHSS ≤ 1 балла, mRS ≤ 1 балла, индекс Бартел ≥ 25. Оценка безопасности включала развитие симптомных геморрагических трансформаций у пациентов, которым проводился ВТ, неврологическое ухудшение и смерть. Глобальное восстановление и параметры безопасности не отличались в группе цитиколина и плацебо. Следует отметить несколько особенностей популяции исследования: (1) пожилой возраст (67% больных старше 70 лет), чрезвычайно высокая частота проведения ВТ (46%), значительная доля пациентов с тяжелым инсультом (у 48% больных NIHSS 15–22 балла). Несмотря на отсутствие различий в общей группе, применение цитиколина оказалось эффективно у пациентов старше 70 лет (p = 0,001), при умеренной степени неврологического дефицита (p = 0,021) и при непроведении ВТ (p = 0,041). Существенной особенностью исследования в целом является то, что благоприятный эффект цитиколина в отношении восстановления неврологических функций при инсульте был «размыт» на фоне использования наиболее эффективных на сегодняшний день методов его лечения, в первую очередь ВТ [69].

Метаанализ, выполненный в 2016 г. J.J. Secades et al. и включавший данные 10 РКИ (1980–2012 гг., n = 4420), показал, что назначение цитиколина ассоциировано со значительно более высокой частотой независимости пациентов (отношение шансов 1,56). При анализе эффектов препарата в подгруппе больных, которым не назначался ВТ, но получавших максимальную суточную дозу цитиколина (2000 мг/сут в течение 6 нед.) в первые 24 ч от начала заболевания, по данным наиболее новых исследований, отношение шансов составило 1,27 [70].

Примечательно, что эффект цитиколина проверяли с помощью методики накопительного метаанализа, позволяющей оценить стабильность результатов последовательно проводимых исследований и установить, свидетельствуют ли получаемые результаты в пользу того или иного метода лечения [69]. Результаты анализа показали снижение эффекта цитиколина по мере новизны исследований, что, очевидно, связано с улучшением качества

оказания медицинской помощи при инсульте и, главное, с более широким внедрением «золотого стандарта» лечения – ВТ. В этом отношении исследование ICTUS характеризуется низкой внешней валидностью, так как в реальной клинической практике процент ВТ никогда не бывает столь высоким. В России в 2017 г. доля пациентов, которым проводился ВТ, составила 3,3% [71]. Существенным преимуществом цитиколина является широкое терапевтическое окно, что в первую очередь обосновывает целесообразность применения препарата у пациентов, «опоздавших» для проведения ВТ [70].

Немаловажно, что длительный прием цитиколина (назначенного перорально в дозе 1 г/сут в первые 6 нед., курс лечения 1 год), как продемонстрировано в исследовании J. Alvarez-Sabín et al. (2016, n = 163), предотвращает когнитивное снижение и служит предиктором более высокого качества жизни через два года после первого ИИ [72].

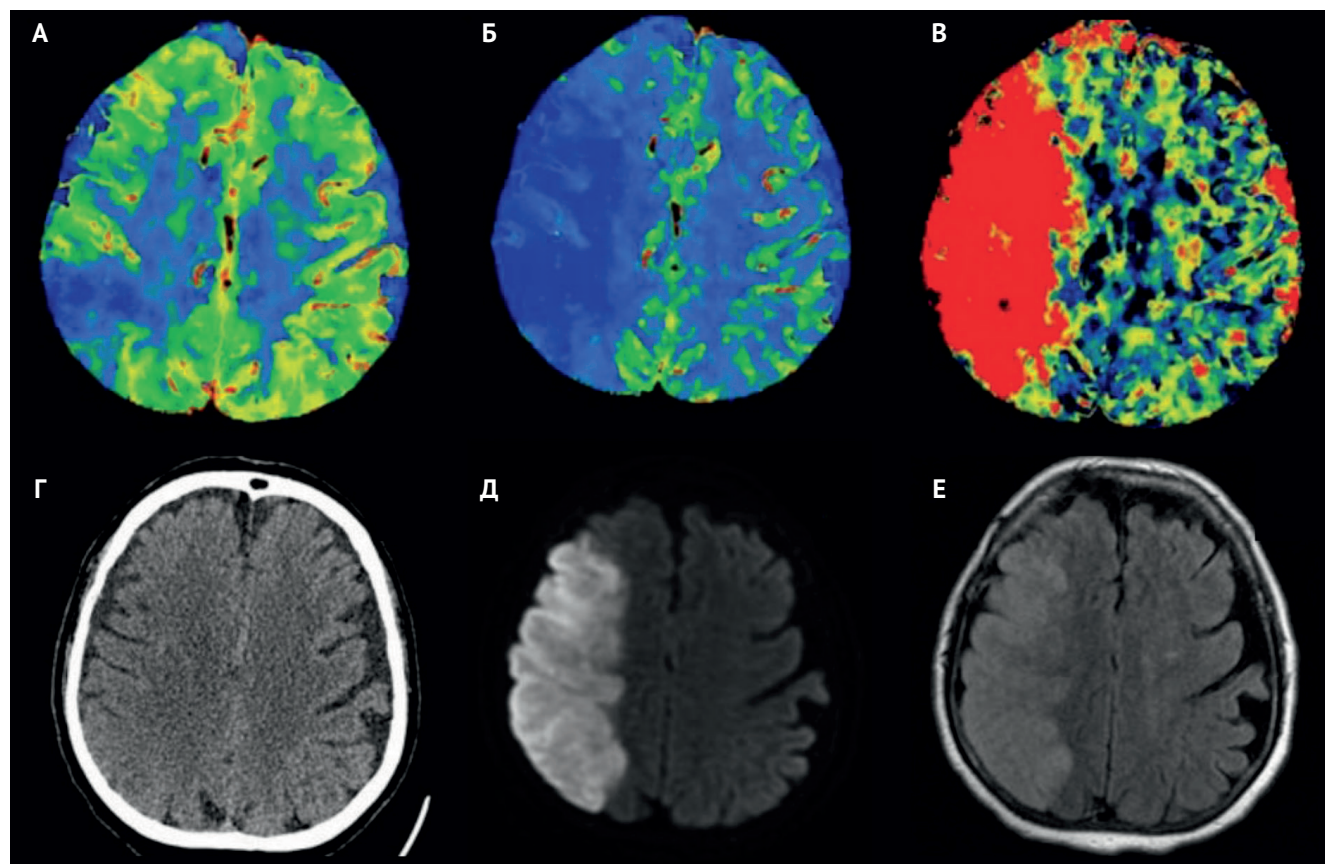
КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент 73 лет, длительное время страдает гипертонической болезнью и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. Регулярно принимает антигипертензивные препараты, аторвастатин и ацетилсалициловую кислоту. Функциональных нарушений не имел, в быту полностью

себя обслуживал. Утром 12 марта 2019 г. пациент отшел внука в школу, после чего занялся домашним хозяйством и около 11:00 лег отдохнуть. Вернувшись около 18:00 ч с работы родственники обнаружили, что пациент лежит в своей комнате на полу рядом с диваном, движения в левых конечностях отсутствуют. Незамедлительно была вызвана бригада скорой медицинской помощи и пациент доставлен в региональный сосудистый центр. При поступлении больной находился в ясном сознании, но отмечался грубый синдром игнорирования и левосторонняя гемиплегия. Результат NIHSS составил 20 баллов. На ЭКГ зарегистрирована фибрилляция предсердий. Незамедлительно выполнена КТ головного мозга, зоны инфаркта не обнаружено, но визуализирована сглаженность борозд и нарушение дифференциации белого и серого вещества в зонах M5 и M6 по шкале ASPECTS. По результатам КТ-ангиографии выявлена окклюзия сегмента M1 правой средней мозговой артерии. Ввиду того что точное время развития инсульта было неизвестно, для решения вопроса о реперфузионной терапии проведено КТ-перфузионное исследование, которое позволило выявить обширную зону критического снижения объема мозгового кровотока распространенностью 45 мл, что, согласно критериям исследования DAWN, свидетельствовало о нецелесообразности проведения реперфузионного вмешательства (*рис.*).

● **Рисунок.** Результаты нейровизуализации пациента

● **Figure.** Results of the neuroimaging of the patient



А – КТ-перфузионное исследование при поступлении, карта объема мозгового кровотока; Б – карта скорости мозгового кровотока; В – карта среднего времени прохождения контраста; Г – бесконтрастная КТ при поступлении; Д – МРТ через сутки, диффузионно взвешенное изображение; Е – МРТ-последовательность FLAIR (пояснения в тексте)

Пациент был госпитализирован в блок реанимации и интенсивной терапии, где начата базисная терапия и введен цитиколин в дозе 2000 мг внутривенно. Неврологический статус оставался стабильным. Через сутки проведена МРТ головного мозга, которая продемонстрировала сформировавшуюся зону инфаркта в правой теменной области (рис.). Начаты реабилитационные мероприятия, в частности вертикализация, кинезиотерапия и коррекция неглекта при помощи калорической стимуляции и очков с затемненными правыми половинками. Продолжено введение цитиколина в прежней дозе, инициирована антигипертензивная терапия. На 3-и сут. появились движения в левых конечностях и уменьшилась выраженность синдрома игнорирования. На 5-е сут. пациент ходил в ходунках и был переведен в палату ранней реабилитации. Назначен прямой оральный антикоагулянт, и пациент переведен в отделение медицинской реабилитации. На момент перевода сила в левых конечностях восстановилась до 4 баллов в ноге и 3 баллов в руке, оставался легкий неглект. По монреальской шкале оценки когнитивных функций результат составил 20 баллов, клинический психолог установил выраженные дисрегуляторные когнитивные нарушения.

В отделении медицинской реабилитации, помимо комплекса кинезиотерапии, нейропсихологической и социально-бытовой реабилитации, продолжено внутривенное введение цитиколина в дозе 2000 мг/сут внутривенно. Через 2 нед. пациент выписан для продолжения реабилитации в амбулаторных условиях. При выписке пациент мог передвигаться без дополнительных средств, функция руки значительно улучшилась, синдром игнорирования полностью регрессировал. Результат NIHSS составил 8 баллов, mRS – 3 балла, MoCA – 28 баллов.

В течение последующего года больной принимал антигипертензивную терапию, аторвастатин, прямой оральный антикоагулянт и цитиколин в дозе 1000 мг в виде саше. Через год пациент самостоятельно явился на повторный осмотр. В неврологическом статусе выявлен легкий левосторонний гемипарез. При этом пациент

полноценно использовал левую руку. Когнитивных нарушений не выявлено (MoCA 28 баллов), результат mRS составил 1 балл. Больному рекомендовано продолжить принимаемую терапию.

Данный клинический случай иллюстрирует, что, несмотря на наличие возможности проведения реперфузионной терапии, течение инсульта может складываться таким образом, что она становится невозможной. В этой ситуации основой ведения больного является интенсивная терапия, вторичная профилактика, ранняя мультимодальная реабилитация и НТ, в рамках которой раннее и длительное применение цитиколина в адекватной дозе представляется наиболее оправданным направлением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В эпоху активного развития реперфузионных методов лечения ИИ изменилось целеполагание НТ: она призвана расширить возможности применения и повысить эффективность ВТ и/или МТЭ, а также нивелировать их негативные реперфузионные эффекты. Основными мишенями для НТ остаются эксайтотоксичность, оксидантный и нитрозативный стресс. С другой стороны, реальная клиническая ситуация, связанная с низкой частотой применения реперфузионных технологий в нашей стране, диктует необходимость применения нейротекторов, эффективных у данной категории пациентов. В этом отношении назначение цитиколина при остром ИИ значительно увеличивает шансы на восстановление функциональной независимости. Наиболее эффективно применение препарата начиная с первого дня заболевания в дозе 2000 мг/сут внутривенно в течение не менее 4–6 нед. При этом дальнейший прием препарата в дозе 1000 мг/сут целесообразно продлить до 1 года с целью профилактики развития постинсультных когнитивных нарушений.



Поступила / Received 20.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 10.06.2020
Принята в печать / Accepted 08.07.2020

Список литературы

1. Самородская И.В., Андреев Е.М., Заратьянц О.В., Косивцова О.В., Какорина Е.П. Показатели смертности населения старше 50 лет от цереброваскулярных болезней за 15-летний период в России и США. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(2):15–24. doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-15-24.
2. Thomalla G., Simonsen C.Z., Boutitie F., Andersen G., Berthezene Y., Cheng B. et al. WAKE-UP Investigators. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med*. 2018;379(7):611–622. doi: 10.1056/NEJMoa1804355.
3. Campbell B.C.V., Ma H., Ringleb P.A., Parsons M.W., Churilov L., Bendszus M. et al. Extending thrombolysis to 4.5–9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2019;394(10193):139–147. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31053-0.
4. Albers G.W., Marks M.P., Kemp S., Christensen S., Tsai J.P., Ortega-Gutierrez S. et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018;378(8):708–718. doi: 10.1056/NEJMoa1713973.
5. Nogueira R.G., Jadhav A.P., Haussen D.C., Bonafe A., Budzik R.F., Bhuva P. et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018;378(1):11–21. doi: 10.1056/NEJMoa1706442.
6. Albers G.W. Late Window Paradox. *Stroke*. 2018;49(3):768–771. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.020200.
7. Кулеш А.А., Сыромятникова Л.И., Голосова Ю.А., Шестаков В.В. Опыт проведения тромболитической терапии у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения: эффективность, безопасность, предикторы исхода и геморрагической трансформации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(7):18–24. doi: 10.17116/jnevro20181187118.
8. Lees K.R., Emberson J., Blackwell L., Bluhmki E., Davis S.M., Donnan G.A. et al. Effects of Alteplase for Acute Stroke on the Distribution of Functional Outcomes: A Pooled Analysis of 9 Trials. *Stroke*. 2016;47(9):2373–2379. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013644.
9. Кулеш А.А., Шестаков В.В. Сосудистые недементные когнитивные нарушения: диагноз, прогноз, лечение и профилактика. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(3):68–75. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-68-75.
10. Вербицкая С.В., Парфенов В.А., Решетников В.А., Козлов В.В., Кабаева А.П. Постинсультные когнитивные нарушения (результаты 5-летнего наблюдения). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):37–42. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-37-42.
11. Rha J.H., Saver J.L. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke*. 2007;38(3):967–973. doi: 10.1161/01.STR.0000258112.14918.24.
12. Soares B.P., Tong E., Hom J., Cheng S.C., Brendo J., Boussel L. et al. Reperfusion is a more accurate predictor of follow-up infarct volume than recanalization: a proof of concept using CT in acute ischemic stroke patients. *Stroke*. 2010;41(1):e34–e40. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.568766.
13. Chamorro A. Neuroprotectants in the Era of Reperfusion Therapy. Review. *J Stroke*. 2018;20(2):197–207. doi: 10.5855/jos.2017.02901.

14. Chamorro A, Blasco J, López A, Amaro S, San Roman L, Lull L et al. Complete reperfusion is required for maximal benefits of mechanical thrombectomy in stroke patients. *Sci Rep*. 2017;7(1):11636. doi: 10.1038/s41598-017-11946-y.
15. Hall C.N., Reynell C., Glessell B., Hamilton N.B., Mishra A., Sutherland B.A. et al. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease. *Nature*. 2014;508(7494):55–60. doi: 10.1038/nature13165.
16. Fisher M., Saver J.L. Future directions of acute ischaemic stroke therapy. *Lancet Neurol*. 2015;14(7):758–767. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00054-X.
17. Lo E.H., Moskowitz M.A., Jacobs T.P. Exciting, radical, suicidal: how brain cells die after stroke. *Stroke*. 2005;36(2):189–192. doi: 10.1161/01.STR.0000153069.96296.f.
18. O'Collins V.E., Macleod M.R., Donnan G.A., Horky L.L., van der Worp B.H., Howells D.W. 1,026 experimental treatments in acute stroke. *Ann Neurol*. 2006;59(3):467–477. doi: 10.1002/ana.20741.
19. Xiong X.Y., Liu L., Yang Q.W. Refocusing Neuroprotection in Cerebral Reperfusion Era: New Challenges and Strategies. *Front Neurol*. 2018;9:249. doi: 10.3389/fneur.2018.00249.
20. Chamorro A., Dirnagl U., Urra X., Planas A.M. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation. *Lancet Neurol*. 2016;15(8):869–881. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00114-9.
21. Savitz S.I., Baron J.C., Yenari M.A., Sanossian N., Fisher M. Reconsidering Neuroprotection in the Reperfusion Era. *Stroke*. 2017;48(12):3413–3419. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017283.
22. Manzanero S., Santro T., Arumugam T.V. Neuronal oxidative stress in acute ischemic stroke: sources and contribution to cell injury. *Neurochem Int*. 2013;62(5):712–718. doi: 10.1016/j.neuint.2012.11.009.
23. Tsai J.P., Albers G.W. Reperfusion versus recanalization: the winner is. *Stroke*. 2015;46(6):1433–434. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009268.
24. Rothman S.M., Olney J.W. Glutamate and the pathophysiology of hypoxic-ischemic brain damage. *Ann Neurol*. 1986;19(2):105–111. doi: 10.1002/ana.410190202.
25. Saver J.L., Starkman S., Eckstein M., Stratton S.J., Pratt F.D., Hamilton S. et al. Prehospital use of magnesium sulfate as neuroprotection in acute stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(6):528–536. doi: 10.1056/NEJMoa1408827.
26. Fukuyama N., Takizawa S., Ishida H., Hoshiai K., Shinohara Y., Nakazawa H. Peroxynitrite formation in focal cerebral ischemia-reperfusion in rats occurs predominantly in the peri-infarct region. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1998;18(2):123–129. doi: 10.1097/00004647-199802000-00001.
27. Pachter P., Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev*. 2007;87(1):315–424. doi: 10.1152/physrev.00029.2006.
28. Shuaib A., Lees K.R., Lyden P., Grotta J., Davalos A., Davis S.M. et al. NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2007;357(6):562–571. doi: 10.1056/NEJMoa070240.
29. Onetti Y., Dantas A.P., Pérez B., Cugota R., Chamorro A., Planas A.M. et al. Middle cerebral artery remodeling following transient brain ischemia is linked to early postischemic hyperemia: a target of uric acid treatment. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;308(8):H862–H874. doi: 10.1152/ajpheart.00001.2015.
30. Lull L., Laredo C., Renú A., Perez B., Vila E., Obach V. et al. Uric acid therapy improves clinical outcome in women with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2015;46(8):2162–2167. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009960.
31. Amaro S., Lull L., Renú A., Laredo C., Perez B., Vila E. et al. Uric acid improves glucose-driven oxidative stress in human ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2015;77(5):775–783. doi: 10.1002/ana.24378.
32. Feng S., Yang Q., Liu M., Li W., Yuan W., Zhang S. et al. Edaravone for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(12):CD007230. doi: 10.1002/14651858.CD007230.pub2.
33. Miyaji Y., Yoshimura S., Sakai N., Yamagami H., Egashira Y., Shirakawa M. et al. Effect of edaravone on favorable outcome in patients with acute cerebral large vessel occlusion: subanalysis of RESCUE-Japan Registry. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2015;55(3):241–247. doi: 10.2176/nmc.ra.2014-0219.
34. Enomoto M., Endo A., Yatsushige H., Fushimi K., Otomo Y. Clinical Effects of Early Edaravone Use in Acute Ischemic Stroke Patients Treated by Endovascular Reperfusion Therapy. *Stroke*. 2019;50(3):652–658. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023815.
35. Kobayashi S., Fukuma S., Ikenoue T., Fukuhara S., Kobayashi S. Effect of Edaravone on Neurological Symptoms in Real-World Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019;50(7):1805–1811. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.024351.
36. Ejaz S., Emmrich J.V., Sitnikov S.L., Hong Y.T., Sawiak S.J., Fryer T.D. et al. Normobaric hyperoxia markedly reduces brain damage and sensorimotor deficits following brief focal ischemia. *Brain*. 2016;139(3):751–764. doi: 10.1093/brain/awv391.
37. Padma M.V., Bhasin A., Bhatia R., Garg A., Singh M.B., Tripathi M., Prasad K. Normobaric oxygen therapy in acute ischemic stroke: a pilot study in Indian patients. *Ann Indian Acad Neurol*. 2010;13(4):284–288. doi: 0.4103/0972-2327.74203.
38. Singhal A.B., Benner T., Roccatagliata L., Koroshetz W.J., Schaefer P.W., Lo E.H. et al. A pilot study of normobaric oxygen therapy in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2005;36(4):797–802. doi: 10.1161/01.STR.0000158914.66827.2e.
39. Landman T.R.J., Schoon Y., Warlé M.C., de Leeuw F-E., Thijssen D.H.J. Remote Ischemic Conditioning as an Additional Treatment for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019;50(7):1934–1939. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025494.
40. Hess D.C., Blauenfeldt R.A., Andersen G., Hougaard K.D., Hoda M.N., Ding Y., Ji X. Remote ischemic conditioning—a new paradigm of self-protection in the brain. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(12):698–710. doi: 10.1038/nrneuro.2015.223.
41. Hougaard K.D., Hjort N., Zeidler D., Sørensen L., Nørgaard A., Hansen T.M. et al. Remote ischemic preconditioning as an adjunct therapy to thrombolysis in patients with acute ischemic stroke: a randomized trial. *Stroke*. 2014;45(1):159–167. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001346.
42. England T.J., Hedstrom A., O'Sullivan S., Donnelly R., Barrett D.A., Sarmad S. et al. RECAST (Remote Ischemic Conditioning After Stroke Trial): a pilot randomized placebo controlled phase II trial in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2017;48(5):1412–1415. doi: 0.1161/STROKEAHA.116.016429.
43. Meng R., Asmaro K., Meng L., Liu Y., Ma C., Xi C. et al. Upper limb ischemic preconditioning prevents recurrent stroke in intracranial arterial stenosis. *Stroke*. 2012;79(18):1853–1861. doi: 10.1212/WNL.0b013e318271f76a.
44. Meng R., Ding Y., Asmaro K., Brogan D., Meng L., Sui M. et al. Ischemic conditioning is safe and effective for octo- and nonagenarians in stroke prevention and treatment. *Neurotherapeutics*. 2015;12:667–677. doi: 10.1007/s13311-015-0358-6.
45. Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Шестаков В.В. Церебральная болезнь мелких сосудов: классификация, клинические проявления, диагностика и особенности лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(35):4–17. doi: 10.14412/2074-2711-2019-35-4-17.
46. Mi T., Yu F., Ji X., Sun Y., Qu D. The interventional effect of remote ischemic preconditioning on cerebral small vessel disease: a pilot randomized clinical trial. *Eur Neurol*. 2016;76(1–2):28–34. doi: 10.1159/000447536.
47. Wang Y., Meng R., Song H., Liu G., Hua Y., Cui D. et al. Remote ischemic conditioning may improve outcomes of patients with cerebral small-vessel disease. *Stroke*. 2017;48(11):3064–3072. doi: 0.1161/STROKEAHA.117.017691.
48. Zhao W., Zhang J., Sadowsky M.G., Meng R., Ding Y., Ji X. Remote ischemic conditioning for preventing and treating ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7(7):CD012503. doi: 10.1002/14651858.CD012503.pub2.
49. Pico F., Rosso C., Meseguer E., Chadenat M-L., Aegerter P. et al. A multicenter, randomized trial on neuroprotection with remote ischemic per-conditioning during acute ischemic stroke: the REMOTE Ischemic Conditioning in acUTE BRAin INfarction study protocol. *Int J Stroke*. 2016;11(8):938–943. doi: 10.1177/1747493016660098.
50. Kurisu K., Yenari M.A. Therapeutic hypothermia for ischemic stroke; pathophysiology and future promise. Review. *Neuropharmacology*. 2018;134(B):302–309. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.08.025.
51. Lyden P.D., Allgren R.L., Ng K., Akins P., Meyer B., Al-Sanani F. et al. Intravascular Cooling in the Treatment of Stroke (ICTuS): early clinical experience. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2005;14(3):107–114. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2005.01.001.
52. Hemmen T.M., Raman R., Guluma K.Z., Gomes J.A., Cruz-Flores S. et al. Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ICTuS-L): final result Results of the ICTuS 2 Trial (Intravascular Cooling in the Treatment of Stroke 2). Therapeutic hypothermia for ischemic stroke; pathophysiology and future promise. *Stroke*. 2010;41(10):2265–2270. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.592295.
53. Bornstein N.M., Saver J.L., Diener H.C., Gorelick P.B., Shuaib A., Solberg Y. et al. Sphenopalatine Ganglion Stimulation to Augment Cerebral Blood Flow. *Stroke*. 2019;STROKEAHA118024582. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.024582.
54. Bornstein N.M., Saver J.L., Diener H.C., Gorelick P.B., Shuaib A., Solberg Y. et al. An injectable implant to stimulate the sphenopalatine ganglion for treatment of acute ischaemic stroke up to 24 h from onset (ImpACT 24B): an international, randomised, double-blind, sham controlled, pivotal trial. *Lancet*. 2019;394(10194):219–229. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31192-4.
55. Gutiérrez-Fernández M., Rodríguez-Frutos B., Fuentes B., Vallejo-Cremades M.T., Alvares-Grech J., Expósito-Alcaide M., Díez-Tejedor B. E. CDP-choline treatment induces brain plasticity markers expression in experimental animal stroke. *Neurochem Int*. 2012;60(3):310–317. doi: 10.1016/j.neuint.2011.12.015.
56. Alvarez-Sabín J., Román G.C. The role of citicoline in neuroprotection and neurorepair in ischemic stroke. *Brain Sci*. 2013;3(3):1395–1414. doi: 10.3390/brainsci3031395.
57. Hurtado O., Cárdenas A., Pradillo J.M., Morales J.R., Ortega F., Sobrino T. et al. A chronic treatment with CDP-choline improves functional recovery and increases neuronal plasticity after experimental stroke. *Neurobiol Dis*. 2007;26(1):105–111. doi: 10.1016/j.nbd.2006.12.005.
58. Hurtado O., Lizasoain I., Moro M.A. Neuroprotection and recovery: recent data at the bench on citicoline. *Stroke*. 2011;42(1):33–35. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.597435.
59. Sobrino T., Rodríguez-González R., Blanco M., Brea D., Perez-Mato M., Rodríguez-Yáñez M. et al. CDP-choline treatment increases circulating endothelial progenitor cells in acute ischemic stroke. *Neurol Res*. 2011;33(6):572–577. doi: 10.1179/016164110X12807570510176.
60. Diederich K., Frauenknecht K., Minnerup J., Schneider B.K., Schmidt A., Altach E. et al. Citicoline enhances neuroregenerative processes after experimental stroke in rats. *Stroke*. 2012;43(7):1931–1940. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.654806.
61. Kuprinski J., Abudawood M., Matou-Nasri S., Al-Baradie R., Petcu E.B., Justicia C. et al. Citicoline induces angiogenesis improving survival of vascular/human brain microvessel endothelial cells through pathways involving ERK1/2 and insulin receptor substrate-1. *Vasc Cell*. 2012;4(1):20. doi: 10.1186/2045-824X-4-20.
62. Bramanti V., Campisi A., Tomassoni D., Li Volti G., Caccamo D., Gannavó G. et al. Effect of acetylcholine precursors on proliferation and differentiation of astroglial cells in primary cultures. *Neurochem Res*. 2008;33(12):2601–2608. doi: 10.1007/s11064-008-9829-z.

63. Clark W, Warach S, Pettigrew L, Gammans R.E., Sabounjian L.A. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology*. 1997;49(3):671–678. doi: 10.1212/wnl.49.3.671.
 64. Clark W, Wechsler L, Sabounjian L, Schwiderski U. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology*. 2001;57(9):1595–1602. doi: 10.1212/wnl.57.9.1595.
 65. Clark W, Williams B, Selzer K, Zweifler R.M., Sabounjian L.A., Gammans R.E. A Randomized Efficacy Trial of Citicoline in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 1999;30(12):2592–2597. doi: 10.1161/01.str.30.12.2592.
 66. Dávalos A, Castillo J, Alvarez-Sabín J, Secades JJ, Mercadal J, López S. et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke*. 2002;33(12):2850–2857. doi: 10.1161/01.str.0000038691.03334.71.
 67. Saver J.L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair. *Rev Neurol Dis*. 2008;5(4):167–177. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19122569>.
 68. Dávalos A, Alvarez-Sabín J, Castillo J, Díez-Tejedor E, Ferro J, Martínez-Vila E. et al. International Citicoline Trial on acUte Stroke (ICTUS) trial investigators. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet*. 2012;380(9839):349–357. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60813-7.
 69. Сергеев Д.В., Домашенко М.А., Пирадов М.А. Фармакологическая нейротекция при ишемическом инсульте в реальных клинических условиях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(4):86–91. doi: 10.17116/jnevro20171174186-91.
 70. Secades JJ, Alvarez-Sabín J, Castillo J, Díez-Tejedor E, Martínez-Vila E, Ríos J, Oudovenko N. Citicoline for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Formal Meta-analysis of Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(8):1984–1996. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.04.010.
 71. Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П., Камкин Е.Г., Бойко Е.Л., Дашьян В.Г., Крылов В.В. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018;12(3):5–12. doi: 10.25692/ACEN.2018.3.1.
 72. Alvarez-Sabín J, Santamarina E, Maisterra O, Jacas C, Molina C, Quintana M. Long-Term Treatment with Citicoline Prevents Cognitive Decline and Predicts a Better Quality of Life after a First Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci*. 2016;17(3):390. doi: 10.3390/ijms17030390.
-
- ## References
1. Samorodskaya I.V., Andreev E.M., Zaratyants O.V., Kosivcova O.V., Kakorina E.P. Cerebrovascular disease mortality rates in the population over 50 years of age in Russia and the USA over a 15-year period. *Neurologiya, neyropsikhatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(2):15–24. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-15-24.
 2. Thomalla G, Simonsen C.Z., Boutitie F., Andersen G, Berthezene Y, Cheng B. et al. WAKE-UP Investigators. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med*. 2018;379(7):611–622. doi: 10.1056/NEJMoa1804355.
 3. Campbell B.C.V., Ma H, Ringleb P.A., Parsons M.W., Churilov L, Bendszus M. et al. Extending thrombolysis to 4-5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2019;394(10193):139–147. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31053-0.
 4. Albers G.W., Marks M.P., Kemp S, Christensen S, Tsai J.P., Ortega-Gutierrez S. et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018;378(8):708–718. doi: 10.1056/NEJMoa1713973.
 5. Nogueira R.G., Jadhav A.P., Haussen D.C., Bonafe A, Budzik R.F., Bhuva P. et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018;378(1):11–21. doi: 10.1056/NEJMoa1706442.
 6. Albers G.W. Late Window Paradox. *Stroke*. 2018;49(3):768–771. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.020200.
 7. Kulesh A.A., Syromyatnikova L.I., Golosova Yu.A., Shestakov V.V. The experience of using thrombolysis in patients with acute disturbances of cerebral circulation: efficacy, safety, predictors of outcome and hemorrhagic transformation. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. S.S. = Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(7):18–24. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20181187118.
 8. Lees K.R., Emberson J, Blackwell L, Bluhmki E, Davis S.M., Donnan G.A. et al. Effects of Alteplase for Acute Stroke on the Distribution of Functional Outcomes: A Pooled Analysis of 9 Trials. *Stroke*. 2016;47(9):2373–2379. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013644.
 9. Kulesh A.A., Shestakov V.V. Vascular cognitive impairment, no dementia: diagnosis, prognosis, treatment, and prevention. *Neurologiya, neyropsikhatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):68–75. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-68-75.
 10. Verbitskaya S.V., Parfenov V.A., Reshetnikov V.A., Kozlov V.V., Kabaeva A.R. Post-stroke cognitive impairment (results of a 5-year follow-up). *Neurologiya, neyropsikhatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):37–42. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-37-42.
 11. Rha J.H., Saver J.L. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke*. 2007;38(3):967–973. doi: 10.1161/01.STR.0000258112.14918.24.
 12. Soares B.P., Tong E., Hom J, Cheng S.C., Brendo J, Boussel L. et al. Reperfusion is a more accurate predictor of follow-up infarct volume than recanalization: a proof of concept using CT in acute ischemic stroke patients. *Stroke*. 2010;41(1):e34–e40. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.568766.
 13. Chamorro A. Neuroprotectants in the Era of Reperfusion Therapy. *Review J Stroke*. 2018;20(2):197–207. doi: 10.5853/jos.2017.02901.
 14. Chamorro A, Blasco J, López A, Amaro S, San Roman L, Llull L. et al. Complete reperfusion is required for maximal benefits of mechanical thrombectomy in stroke patients. *Sci Rep*. 2017;7(1):11636. doi: 10.1038/s41598-017-11946-y.
 15. Hall C.N., Reynell C., Glessell B., Hamilton N.B., Mishra A., Sutherland B.A. et al. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease. *Nature*. 2014;508(7494):55–60. doi: 10.1038/nature13165.
 16. Fisher M., Saver J.L. Future directions of acute ischaemic stroke therapy. *Lancet Neurol*. 2015;14(7):758–767. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00054-X.
 17. Lo E.H., Moskowitz M.A., Jacobs T.P. Exciting, radical, suicidal: how brain cells die after stroke. *Stroke*. 2005;36(2):189–192. doi: 10.1161/01.STR.0000153069.96296.f4.
 18. O'Collins V.E., Macleod M.R., Donnan G.A., Horky L.L., van der Worp B.H., Howells D.W. 1,026 experimental treatments in acute stroke. *Ann Neurol*. 2006;59(3):467–477. doi: 10.1002/ana.20741.
 19. Xiong X.Y., Liu L., Yang Q.W. Refocusing Neuroprotection in Cerebral Reperfusion Era: New Challenges and Strategies. *Front Neurol*. 2018;9:249. doi: 10.3389/fneur.2018.00249.
 20. Chamorro A, Dirnagl U, Urra X, Planas A.M. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation. *Lancet Neurol*. 2016;15(8):869–881. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00114-9.
 21. Savitz S.I., Baron J.C., Yenari M.A., Sanossian N., Fisher M. Reconsidering Neuroprotection in the Reperfusion Era. *Stroke*. 2017;48(12):3413–3419. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017283.
 22. Manzanero S, Santro T, Arumugam T.V. Neuronal oxidative stress in acute ischemic stroke: sources and contribution to cell injury. *Neurochem Int*. 2013;62(5):712–718. doi: 10.1016/j.neuint.2012.11.009.
 23. Tsai J.P., Albers G.W. Reperfusion versus recanalization: the winner is. *Stroke*. 2015;46(6):1433–434. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009268.
 24. Rothman S.M., Olney J.W. Glutamate and the pathophysiology of hypoxic-ischemic brain damage. *Ann Neurol*. 1986;19(2):105–111. doi: 10.1002/ana.410190202.
 25. Saver J.L., Starkman S, Eckstein M, Stratton S.J., Pratt F.D., Hamilton S. et al. Prehospital use of magnesium sulfate as neuroprotection in acute stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(6):528–536. doi: 10.1056/NEJMoa1408827.
 26. Fukuyama N, Takizawa S, Ishida H, Hoshiai K, Shinohara Y, Nakazawa H. Peroxynitrite formation in focal cerebral ischemia-reperfusion in rats occurs predominantly in the peri-infarct region. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1998;18(2):123–129. doi: 10.1097/00004647-199802000-00001.
 27. Pachter P, Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev*. 2007;87(1):315–424. doi: 10.1152/physrev.00029.2006.
 28. Shuaib A, Lees K.R., Lyden P, Grotta J, Dávalos A, Davis S.M. et al. NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2007;357(6):562–571. doi: 10.1056/NEJMoa070240.
 29. Onetti Y, Dantas A.P., Pérez B, Cugota R, Chamorro A, Planas A.M. et al. Middle cerebral artery remodeling following transient brain ischemia is linked to early postischemic hyperemia: a target of uric acid treatment. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;308(8):H862–H874. doi: 10.1152/ajpheart.00001.2015.
 30. Llull L, Laredo C, Renú A, Pérez B, Vila E, Obach V. et al. Uric acid therapy improves clinical outcome in women with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2015;46(8):2162–2167. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009960.
 31. Amaro S, Llull L, Renú A, Laredo C, Pérez B, Vila E. et al. Uric acid improves glucose-driven oxidative stress in human ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2015;77(5):775–783. doi: 10.1002/ana.24378.
 32. Feng S, Yang Q, Liu M, Li W, Yuan W, Zhang S. et al. Edaravone for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;12:CD007230. doi: 10.1002/14651858.CD007230.pub2.
 33. Miyaji Y, Yoshimura S, Sakai N, Yamagami H, Egashira Y, Shirakawa M. et al. Effect of edaravone on favorable outcome in patients with acute cerebral large vessel occlusion: subanalysis of RESCUE-Japan Registry. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2015;55(3):241–247. doi: 10.2176/nmc.ra.2014-0219.
 34. Enomoto M, Endo A, Yatsushige H, Fushimi K, Otomo Y. Clinical Effects of Early Edaravone Use in Acute Ischemic Stroke Patients Treated by Endovascular Reperfusion Therapy. *Stroke*. 2019;50(3):652–658. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023815.
 35. Kobayashi S, Fukuma S, Ikenoue T, Fukuhara S, Kobayashi S. Effect of Edaravone on Neurological Symptoms in Real-World Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019;50(7):1805–1811. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.024351.
 36. Ejaz S, Emmrich J.V., Sitnikov S.L., Hong Y.T., Sawiak S.J., Fryer T.D. et al. Normobaric hyperoxia markedly reduces brain damage and sensorimotor

- deficits following brief focal ischaemia. *Brain*. 2016;139(3):751–764. doi: 10.1093/brain/awv391.
37. Padma M.V., Bhasin A., Bhatia R., Garg A., Singh M.B., Tripathi M., Prasad K. Normobaric oxygen therapy in acute ischemic stroke: a pilot study in Indian patients. *Ann Indian Acad Neurol*. 2010;13(4):284–288. doi: 0.4103/0972-2327.74203.
 38. Singhal A.B., Benner T., Roccatagliata L., Koroshetz W.J., Schaefer P.W., Lo E.H. et al. A pilot study of normobaric oxygen therapy in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2005;36(4):797–802. doi: 10.1161/01.STR.0000158914.66827.2e.
 39. Landman T.R.J., Schoon Y., Warlé M.C., de Leeuw F.-E., Thijssen D.H.J. Remote Ischemic Conditioning as an Additional Treatment for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019;50(7):1934–1939. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025494.
 40. Hess D.C., Blauenfeldt R.A., Andersen G., Hougaard K.D., Hoda M.N., Ding Y., Ji X. Remote ischemic conditioning—a new paradigm of self-protection in the brain. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(12):698–710. doi: 10.1038/nrneuro.2015.223.
 41. Hougaard K.D., Hjort N., Zeidler D., Sørensen L., Nørgaard A., Hansen T.M. et al. Remote ischemic preconditioning as an adjunct therapy to thrombolysis in patients with acute ischemic stroke: a randomized trial. *Stroke*. 2014;45(1):159–167. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001346.
 42. England T.J., Hedstrom A., O'Sullivan S., Donnelly R., Barrett D.A., Sarmad S. et al. RECAST (Remote Ischemic Conditioning After Stroke Trial): a pilot randomized placebo controlled phase II trial in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2017;48(5):1412–1415. doi: 0.1161/STROKEAHA.116.016429.
 43. Meng R., Asmaro K., Meng L., Liu Y., Ma C., Xi C. et al. Upper limb ischemic preconditioning prevents recurrent stroke in intracranial arterial stenosis. *Neurology*. 2012;79(18):1853–1861. doi: 10.1212/WNL.0b013e318271f76a.
 44. Meng R., Ding Y., Asmaro K., Brogan D., Meng L., Sui M. et al. Ischemic conditioning is safe and effective for octo- and nonagenarians in stroke prevention and treatment. *Neurotherapeutics*. 2015;12:667–677. doi: 10.1007/s13311-015-0358-6.
 45. Kulesh A.A., Drobakha V.E., Shestakov V.V. Cerebral small vessel disease: classification, clinical manifestations, diagnosis, and features of treatment. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(35):4–17. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2019-35-4-17.
 46. Mi T., Yu F., Ji X., Sun Y., Qu D. The interventional effect of remote ischemic preconditioning on cerebral small vessel disease: a pilot randomized clinical trial. *Eur Neurol*. 2016;76(1–2):28–34. doi: 10.1159/000447536.
 47. Wang Y., Meng R., Song H., Liu G., Hua Y., Cui D. et al. Remote ischemic conditioning may improve outcomes of patients with cerebral small-vessel disease. *Stroke*. 2017;48(11):3064–3072. doi: 0.1161/STROKEAHA.117.017691.
 48. Zhao W., Zhang J., Sadowsky M.G., Meng R., Ding Y., Ji X. Remote ischemic conditioning for preventing and treating ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7(7):CD012503. doi: 10.1002/14651858.CD012503.pub2.
 49. Pico F., Rosso C., Messegue E., Chadenat M.-L., Cattenoy A., Aegerter P. et al. A multicenter, randomized trial on neuroprotection with remote ischemic per-conditioning during acute ischemic stroke: the Remote Ischemic Conditioning in acUTE BRAin Infarction study protocol. *Int J Stroke*. 2016;11(8):938–943. doi: 10.1177/1747493016660098.
 50. Kurisu K., Yenari M.A. Therapeutic hypothermia for ischemic stroke; pathophysiology and future promise. *Review. Neuropharmacology*. 2018;134(B):302–309. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.08.025.
 51. Lyden P.D., Allgren R.L., Ng K., Akins P., Meyer B., Al-Sanani F. et al. Intravascular Cooling in the Treatment of Stroke (ICTuS): early clinical experience. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2005;14(3):107–114. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2005.01.001.
 52. Hemmen T.M., Raman R., Guluma K.Z., Meyer B.C., Gomes J.A., Cruz-Flores S. et al. Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ICTuS-L): final result Results of the ICTuS 2 Trial (Intravascular Cooling in the Treatment of Stroke 2). Therapeutic hypothermia for ischemic stroke; pathophysiology and future promise. *Stroke*. 2010;41(10):2265–2270. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.592295.
 53. Bornstein N.M., Saver J.L., Diener H.C., Gorelick P.B., Shuaib A., Solberg Y. et al. Sphenopalatine Ganglion Stimulation to Augment Cerebral Blood Flow. *Stroke*. 2019;STROKEAHA118024582. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.024582.
 54. Bornstein N.M., Saver J.L., Diener H.C., Gorelick P.B., Shuaib A., Solberg Y. et al. An injectable implant to stimulate the sphenopalatine ganglion for treatment of acute ischaemic stroke up to 24 h from onset (ImpACT 24B): an international, randomised, double-blind, sham controlled, pivotal trial. *Lancet*. 2019;394(10194):219–229. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31192-4.
 55. Gutiérrez-Fernández M., Rodríguez-Frutos B., Fuentes B., Vallejo-Cremades M.T., Alvares-Grech J., Expósito-Alcaide M., Díez-Tejedor E. CDP-choline treatment induces brain plasticity markers expression in experimental animal stroke. *Neurochem Int*. 2012;60(3):310–317. doi: 10.1016/j.neuint.2011.12.015.
 56. Alvarez-Sabín J., Román G.C. The role of citicoline in neuroprotection and neurorepair in ischemic stroke. *Brain Sci*. 2013;3(3):1395–1414. doi: 10.3390/brainsci3031395.
 57. Hurtado O., Cárdenas A., Pradillo J.M., Morales J.R., Ortega F., Sobrino T. et al. A chronic treatment with CDP-choline improves functional recovery and increases neuronal plasticity after experimental stroke. *Neurobiol Dis*. 2007;26(1):105–111. doi: 10.1016/j.nbd.2006.12.005.
 58. Hurtado O., Lizasoain I., Moro M.A. Neuroprotection and recovery: recent data at the bench on citicoline. *Stroke*. 2011;42(1):33–35. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.597435.
 59. Sobrino T., Rodríguez-González R., Blanco M., Brea D., Perez-Mato M., Rodríguez-Yáñez M. et al. CDP-choline treatment increases circulating endothelial progenitor cells in acute ischemic stroke. *Neurol Res*. 2011;33(6):572–577. doi: 10.1179/016164110X12807570510176.
 60. Diederich K., Frauenknecht K., Minnerup J., Schneider B.K., Schmidt A., Altach E. et al. Citicoline enhances neuroregenerative processes after experimental stroke in rats. *Stroke*. 2012;43(7):1931–1940. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.654806.
 61. Kuprinski J., Abudawood M., Matou-Nasri S., Al-Baradie R., Petcu E.B., Justicia C. et al. Citicoline induces angiogenesis improving survival of vascular/human brain microvessel endothelial cells through pathways involving ERK1/2 and insulin receptor substrate-1. *Vasc Cell*. 2012;4(1):20. doi: 10.1186/2045-824X-4-20.
 62. Bramanti V., Campisi A., Tomassoni D., Li Volti G., Vaccaro D., Gannav G. et al. Effect of acetylcholine precursors on proliferation and differentiation of astroglial cells in primary cultures. *Neurochem Res*. 2008;33(12):2601–2608. doi: 10.1007/s11064-008-9829-z.
 63. Clark W., Warach S., Pettigrew L., Gammans R.E., Sabounjian L.A. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology*. 1997;49(3):671–678. doi: 10.1212/wnl.49.3.671.
 64. Clark W., Wechsler L., Sabounjian L., Schwiderski U. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology*. 2001;57(9):1595–1602. doi: 10.1212/wnl.57.9.1595.
 65. Clark W., Williams B., Selzer K., Zweifler R.M., Sabounjian L.A., Gammans R.E. A Randomized Efficacy Trial of Citicoline in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 1999;30(12):2592–2597. doi: 10.1161/01.str.30.12.2592.
 66. Dávalos A., Castillo J., Alvarez-Sabín J., Secades J.J., Mercadal J., López S. et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke*. 2002;33(12):2850–2857. doi: 10.1161/01.str.0000038691.03334.71.
 67. Saver J.L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair. *Rev Neurol Dis*. 2008;5(4):167–177. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19122569>.
 68. Dávalos A., Alvarez-Sabín J., Castillo J., Díez-Tejedor E., Ferro J., Martínez-Vila E. et al. International Citicoline Trial on acUTE Stroke (ICTUS) trial investigators. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet*. 2012;380(9839):349–357. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60813-7.
 69. Sergeev D.V., Domashenko M.A., Piradov M.A. Pharmacological neuroprotection in stroke in clinical practice: new perspectives. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(4):86–91. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20171174186-91.
 70. Secades J.J., Alvarez-Sabín J., Castillo J., Díez-Tejedor E., Martínez-Vila E., Ríos J., Oudovenko N. Citicoline for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Formal Meta-analysis of Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(8):1984–1996. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.04.010.
 71. Skvortsova V.I., Shetova I.M., Kakorina E.P., Kamkin E.G., Boyko E.L., Dashyan V.G., Krylov V.V. Healthcare system for patients with stroke in Russia. Results of 10-years implementation of the measures aimed at improvement of medical care for patients with acute cerebrovascular events. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2018;12(3):5–12. (In Russ.) doi: 10.25692/ACEN.2018.3.1.
 72. Alvarez-Sabín J., Santamarina E., Maisterra O., Jacas C., Molina C., Quintana M. Long-Term Treatment with Citicoline Prevents Cognitive Decline and Predicts a Better Quality of Life after a First Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci*. 2016;17(3):390. doi: 10.3390/ijms17030390.

Информация об авторе:

Кулеш Алексей Александрович, д.м.н., профессор кафедры неврологии и медицинской генетики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; заведующий неврологическим отделением для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения Регионального сосудистого центра, Государственное автономное учреждение здравоохранения Пермского края «Городская клиническая больница №4»; 614107, Россия, Пермь, ул. Ким, д. 2; aleksey.kulesh@gmail.com

Information about the author:

Aleksey A. Kulesh, Dr. of Sci. (Med.), professor of the Department of Neurology and Medical Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "E.A. Vagner Perm State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; Head of the Neurological Department for Patients with Acute Cerebral Circulation Disorders of the Regional Vascular Center, State Autonomous Healthcare Institution of Perm Krai "City Clinical Hospital No. 4"; 2, Kim St., Perm, 614107, Russia; e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

Применение ультразвукового метода исследования в оториноларингологии и при заболеваниях органов головы и шеи (обзор литературы)

Д.В. Трухин^{1,2}, ORCID: 0000-0002-7527-5944, e-mail: trukhin_denys@list.ru

И.А. Ким^{1,2}, ORCID: 0000-0003-1078-6388, e-mail: irinakim_s@mail.ru

Е.В. Носуля³, ORCID: 0000-0002-3897-8384, e-mail: nosulya@bk.ru

Е.А. Зубарева², ORCID: 0000-0002-0193-0563, e-mail: zubareva-elena@mail.ru

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

¹ Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2

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

³ Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2

Резюме

Несмотря на то что поиском решения проблемы хронического тонзиллита врачи-оториноларингологи занимаются уже очень давно, она остается нерешенной. Распространенность хронического тонзиллита не снижается, а, наоборот, увеличивается. Болезни миндалин характерны в первую очередь для детского и взрослого трудоспособного населения. Хронический тонзиллит привлекает к себе внимание не только как самостоятельное заболевание, но и как причина частых местных и особенно системных осложнений, которых насчитывают более 100. Все эти факты говорят о нерешенности и актуальности проблемы хронической болезни небных миндалин.

В диагностике заболеваний органов шеи одним из самых распространенных методов является ультразвуковое исследование. Оно обладает рядом значительных преимуществ перед другими методами, такими как высокая чувствительность и специфичность, возможность выявить незначительные изменения в органах, неинвазивность исследования, безболезненность, доступность, отсутствие ионизирующего излучения.

Целью обзора литературы является выявление, анализ и систематизация литературных данных по применению ультразвукового метода исследования при патологии органов шеи.

Ультразвуковая диагностика в области шеи широко применяется и активно изучается при острой воспалительно-гнойной патологии (паратонзиллярные абсцессы, флегмоны), при патологии гортани и трахеи, слюнных и щитовидных желез, а также при метастазировании злокачественных новообразований в лимфатические узлы.

Существует несколько методов диагностики лимфатических узлов, таких как: пункционная и экзизионная биопсия, лимфография, сцинтиграфия, термография и ультразвуковая эхография. Несмотря на такое разнообразие диагностических методов, ультразвук является методом выбора для визуализации шейных лимфатических узлов.

Одним из наиболее современных методов в ультразвуковой диагностике является эластография. Данный метод наиболее информативен в тех случаях, когда изменения в тканях невелики по размерам и не могут быть обнаружены с помощью стандартных ультразвуковых режимов.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, УЗИ, эластография, хронический тонзиллит, небные миндалины, лимфатические узлы

Для цитирования: Трухин Д.В., Ким И.А., Носуля Е.В., Зубарева Е.А., Гаращенко Т.И. Применение ультразвукового метода исследования в оториноларингологии и при заболеваниях органов головы и шеи (обзор литературы). *Медицинский совет*. 2020;(11):92–100. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-92-100.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The use of the ultrasound for otorhinolaryngology, head and neck diseases (literature review)

Denis V. Trukhin^{1,2}, ORCID: 0000-0002-7527-5944, e-mail: trukhin_denys@list.ru

Irina A. Kim^{1,2}, ORCID: 0000-0003-1078-6388, e-mail: irinakim_s@mail.ru

Evgeny V. Nosulya³, ORCID: 0000-0002-3897-8384, e-mail: nosulya@bk.ru

Elena A. Zubareva², ORCID: 0000-0002-0193-0563, e-mail: zubareva-elena@mail.ru

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

¹ Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ L.I. Sverzhovsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute; 18A, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia

Abstract

Despite the fact that otorhinolaryngologists are already very busy finding a solution to the problem of chronic tonsillitis, it remains unresolved. The prevalence of chronic tonsillitis does not decrease, but rather increases. Diseases of the tonsils are characteristic primarily of the child and adult working population. Chronic tonsillitis attracts attention not only as an independent disease, but as a cause of frequent local and especially systemic complications, which number more than 100. All these facts speak about the unresolved and urgency of the problem of chronic tonsil disease.

In the diagnosis of neck diseases, one of the most common methods is ultrasound. It has a number of significant advantages over other methods, such as high sensitivity and specificity, the ability to detect minor changes in the organs, non-invasiveness of the study, painlessness, accessibility, and the absence of ionizing radiation.

The aim of the literature review is to identify, analyze, and systematize literature data on the application of the ultrasonic research method in neck organ pathology.

Ultrasound diagnostics in the neck is widely used and is actively studied in acute inflammatory-purulent pathology (paratonsillar abscesses, phlegmon), in the pathology of the larynx and trachea, salivary and thyroid glands, as well as in the metastasis of malignant neoplasms to the lymph nodes.

There are several methods for diagnosing lymph nodes, such as: puncture and excision biopsy, lymphography, scintigraphy, thermography and ultrasound. Despite such a variety of diagnostic methods, ultrasound is the method of choice for imaging cervical lymph nodes.

One of the most modern methods in ultrasound diagnostics is elastography. This method is most informative in cases when changes in tissues are small in size and cannot be detected using standard ultrasound modes.

Keywords: ultrasound examination, sonography, elastography, chronic tonsillitis, tonsillitis, lymph nodes

For citation: Trukhin D.V., Kim I.A., Nosulya E.V., Zubareva E.A., Garashchenko T.I. The use of the ultrasound for otorhinolaryngology, head and neck diseases (literature review). *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(11):92–100. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-92-100.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хронический тонзиллит (ХТ) является одним из самых распространенных заболеваний глотки. Его встречаемость, по данным различных авторов, составляет от 5 до 63% [1; 2; 3, с. 682–691]. В структуре ЛОР-патологии ХТ занимает одно из лидирующих мест и составляет 13–35% [4–6].

Общепринятым является то, что диагноз ХТ выставляется на основе оценки клинической картины заболевания: жалобы, анамнез, данные осмотра глотки [7]. Однако ни один из признаков воспалительного заболевания глотки не является патогномичным для ХТ¹ [8, 9]. Предлагаются различные объективные способы диагностики хронического тонзиллита, однако каждый из них обладает недостатками, которые, в конце концов, не дают возможности применять его в повседневной практике оториноларинголога. В связи с этим необходим поиск объективных критериев дифференциальной диагностики ХТ.

МЕТОД УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ

Одним из высокоинформативных методов неинвазивной прижизненной диагностики различных патологических состояний является ультразвуковое исследование (УЗИ), которое обладает рядом преимуществ:

- высокая чувствительность и специфичность;
- выявление даже незначительных изменений в тканях и органах;
- неинвазивность исследования;
- безболезненность;
- доступность в большинстве медицинских учреждений;

■ безопасность вследствие отсутствия ионизирующего излучения [10].

Ультразвуковой метод исследования широко применяется для диагностики различных патологий в области шеи [11].

Так, в оториноларингологии ультразвуковое исследование нашло очень широкое применение в качестве диагностики паратонзиллярного абсцесса. Знание сонографического проявления нормального строения миндалин и различных инфекций перитонзиллярной ткани может помочь оториноларингологу поставить правильный диагноз. Чрескожное УЗИ является идеальным диагностическим методом для оценки миндалин при подозрении на паратонзиллярный абсцесс, и он может надежно дифференцировать паратонзиллярный абсцесс от других патологий миндалин. Этот метод быстрый, неинвазивный, безболезненный, экономически эффективный и легкодоступный. Кроме того, он не обладает ионизирующим излучением и не требует седации. Во многих лечебных учреждениях чрескожное УЗИ является неотъемлемой частью алгоритма для оценки паратонзиллярного абсцесса и играет важную роль в выявлении пациентов, которые не нуждаются в хирургическом вмешательстве [12, 13].

Сонографически миндалина рассматривается как четко визуализируемая, овальная структура мягких тканей с тонкой капсулой. Она гипоехогенна по отношению к соседней подчелюстной железе. Паренхима миндалин имеет поперечный характер с чередующимися линейными гиперэхогенными и гипоехогенными полосами. Полосатый вид возникает из-за тонзиллярных крипт. Часто видны плотные эхогенные подвижные очаги по медиальному краю миндалин, и они представляют собой очаги воздуха в глотке [14].

¹ Гофман В.В. Патогенетическое обоснование способов лечения больных хроническим тонзиллитом: дис. ... д-р. мед. наук. СПб., 2014. 277 с.

По данным различных исследований, ультразвуковые признаки перитонзиллярной ткани следующие:

1. Перитонзиллярный целлюлит: он является воспалительной реакцией ткани между капсулой небной миндалины (НМ) и глоточными мышцами, которая вызвана инфекцией, но не связана со скоплением гноя. Альтернативный термин для целлюлита – флегмона. Перитонзиллярный целлюлит считается промежуточным состоянием между неосложненным тонзиллитом и сформировавшимся перитонзиллярным абсцессом. Сонографический вид может быть различным в зависимости от степени воспаления. Как правило, миндалины увеличены с гетерогенной паренхимой и ограничены окружающим отеком мягкой ткани, который визуализируется как повышение эхогенности. Паренхима миндалины может проявлять небольшие нечеткие внутренние гипоехогенные области, которые могут представлять собой развивающиеся очаги отеков, кровоизлияния, некроза или гноя. Большинство гипоехогенных областей размером менее 1 до 1,5 см, и четко сформировавшийся абсцесс не определяется [15, 16].
2. Интратонзиллярный абсцесс: встречается реже и визуализируется как небольшой интратонзиллярный гипоехогенный карман. Этот термин можно использовать для описания скопления жидкости с четкой границей в тонзиллярной паренхиме [17].
3. Перитонзиллярный абсцесс: представляет собой скопление гноя, расположенного между капсулой небной миндалины и глоточными мышцами. Перитонзиллярный абсцесс визуализируется как хорошо очерченная гипоехогенная или анэхогенная полость, заполненная жидкостью с неровными краями, как правило, вдоль заднебокового края миндалины [18].
4. Парафарингеальный абсцесс / флегмона – это глубокая инфекция шеи в парафарингеальном пространстве. Он может развиваться в любом возрасте, но чаще всего наблюдается у детей и подростков. Первоначально симптомы сходны с острым фарингитом или неосложненным тонзиллитом и могут прогрессировать из-за распространения воспаления и инфекции. У пациента с парафарингеальным абсцессом или флегмоной сама миндалина будет идентифицироваться отдельно от абсцесса, который обычно будет находиться в задней части миндалины и не будет соприкасаться с ней [19, 20].

Ультразвуковое исследование применяют при острой воспалительно-гноющей патологии мягких тканей шеи, а также активно исследуют области применения ультразвука для визуализации верхних дыхательных путей:

- УЗИ дает возможность заблаговременно определить диаметр просвета гортани и трахеи для точного выбора интубационной трубки;
- возможно применение ультразвука в качестве контроля попадания интубационной трубки в трахею непосредственно при проведении манипуляции;
- для диагностики обструктивного апноэ сна во сне;

■ дает возможность заранее проанализировать область, где предположительно будет проводиться трахеостомия для подготовки на случай экстренного вмешательства;

■ УЗИ может улучшить результаты чрескожной дилатационной трахеостомии путем определения правильного промежутка между трахеальными кольцами (можно избежать попадания в кровеносные сосуды, а также определить расстояние от кожи до стенки трахеи) [21].

Проводятся исследования применения ультразвука для определения размеров НМ в предоперационной диагностике детей с обструктивным апноэ сна для прогнозирования результатов хирургического лечения [22].

МЕТОДИКИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ

В ультразвуковой диагностике, помимо широко применяемых традиционной методики визуализации и доплерографии, активно изучается метод эластографии [23, 24].

Компрессионная эластография – ультразвуковое исследование органов и тканей, позволяющее определить и визуализировать различную степень эластичности и жесткости отдельных участков изучаемой зоны [25–27].

Эластография наиболее информативна в тех случаях, когда изменения в тканях невелики по размерам и не могут быть обнаружены с помощью стандартных ультразвуковых режимов. Таким образом, метод эластографии позволяет получить дополнительные данные при ультразвуковом сканировании ткани (степень упругости ткани, однородности структуры органа), повысив тем самым диагностическую значимость исследования [28].

Компрессионная эластография активно применяется и при патологии органов, расположенных в области шеи [29].

Данный метод широко применяется для дифференциальной диагностики узловых образований щитовидной железы [30–33], активно изучают диагностические возможности выявления опухолей слюнных желез [34, 35], а также применяют для выявления метастатического поражения лимфатических узлов (ЛУ) [36–38].

Около 300 из 800 лимфатических узлов в организме человека находятся в области головы и шеи [39].

Исследования выявили определенные закономерности оттока лимфы в области головы и шеи [40].

Для регионарных лимфоузлов характерна реакция на инфекционные и аутоиммунные процессы, происходящие в НМ при хроническом тонзиллите, а определение состояния лимфоузлов в сочетании с другими (анамнестическими, фарингоскопическими) признаками хронического инфекционно-воспалительного процесса в НМ имеет важное значение в диагностике хронического тонзиллита. Однако обнаружение и адекватная оценка состояния лимфатических узлов путем их пальпации возможны далеко не во всех случаях. Чувствительность и специфичность пальпаторного выявления лимфатических узлов, по данным литературы, достигает 50–88% [41, 42], а определение состояния глубоких

лимфоузлов при физикальном обследовании практически невозможно [43].

В настоящее время одним из наиболее информативных методов оценки состояния лимфатических узлов является ультразвуковое исследование (УЗИ), точность которого более чем в два раза превышает результаты пальпации (73 и 32% соответственно) [44].

Эхографическая картина лимфатических узлов в норме.

При ультразвуковом исследовании области шеи в 68% случаев выявляются один или два лимфатических узла².

При эхографии в норме размеры лимфатических узлов не превышали 0,5–1,5 см [45, с. 303–329]. С возрастным размером лимфатических узлов увеличивается. Это объясняется усилением жировой инфильтрации лимфатических узлов [40].

Неизменные ЛУ, как правило, имеют продолговатую форму, тогда как при патологических процессах лимфатические узлы обычно больших размеров, в норме имеют гипэхогенный ободок, гиперэхогенную сердцевину, однородную эхоструктуру, отсутствие сосудов или единичные сосуды в области ворот, низкие значения индексов периферического сопротивления [46].

Лимфатические узлы имеют нечеткие границы и сливаются с окружающей клетчаткой. Контур клинически здоровых лимфатических узлов чаще ровный [47].

Обычно хорошо различимы две основные составляющие узла – корковый и мозговой слои, соотношение и эхогенность которых зависят от многих факторов, таких как возраст, локализация узла, анамнез и др. Нестимулированная антигенами кора лимфатического узла тонкая и на эхограммах практически не дифференцируется [48].

Мозговой слой лимфатического узла на эхограммах часто гиперэхогенный, так как содержит кровеносные сосуды, жир, тяжи лимфатической ткани и мозговые синусы, то есть большое количество поверхностей, отражающих ультразвук [49].

Визуализация ворот лимфатического узла является нормальной чертой большинства узлов [40].

В нормальном лимфатическом узле васкуляризация должна присутствовать только в воротах или же узел должен быть аваскулярным [40].

Эхографическая картина при лимфадените. При изучении эхоэхографии шейного лимфаденита наибольшее значение придается продольному (П) и передне-заднему (ПЗ) размеру лимфоузла, его форме, общей эхогенности, однородности, зоне коркового синуса и хилуса, контурам, состоянию перинодулярной зоны. Определяются «индекс округленности» (П/ПЗ) и объем лимфатического узла [50].

При воспалении ЛУ увеличивается, корковый слой расширяется, понижается его эхогенность (вплоть до анэхогенности), узел становится более доступным для ультразвуковой визуализации, приобретает шарообразную форму³.

При остром серозном воспалении лимфатический узел определяется увеличенным в размерах, с ровными и четкими контурами, пониженной эхогенности, с сохранением дифференцировки структуры; отмечается выраженное усиление сосудистого рисунка в проекции ворот [49].

В стадии периаденита форма лимфатического узла выявляется округлой, контуры нечеткими, вокруг определяются гипэхогенный «ободок» инфильтрата, связанный с появлением перифокального отека. Эхогенность остается пониженной, внутренняя структура визуализируется нечеткой или отсутствует [51].

Эхографическая картина при метастатическом поражении лимфатических узлов [52]⁴. Основные эхографические критерии метастатического поражения лимфатических узлов: округлая (при которой отношение длинной и короткой оси приближается к 1,0) и неправильная форма, неоднородная структура, пониженная эхогенность, диффузный тип кровоснабжения, неравномерное распределение сосудов по периферической зоне, неоднородность размеров лимфатических узлов, аномальная васкуляризация капсулы лимфатического узла при доплерографии, некроз (поздний признак) и кальцификация, резкие границы лимфатического узла, отсутствие визуализации ворот, отек окружающих тканей [53–56].

В связи с диффузным замещением лимфоидной ткани на опухолевую гиперэхогенная центральная часть полностью отсутствует или резко истончена. По этой же причине в пораженных узлах невозможно дифференцировать корковое вещество и синус [57].

Отдельного внимания заслуживает кровоснабжение лимфатических узлов при метастатическом поражении. В таких узлах васкуляризация повышается, приобретает диффузный тип и имеет атипичный рисунок. Кровоток при этом на изображении ультразвукового исследования регистрируется в виде фрагментов хаотично направленных сосудов. Сосуды распределяются неравномерно, могут иметь тенденцию к увеличению их количества в периферических отделах. Кровоток в узлах настолько меняется, что может наблюдаться деформация даже прилежащих к узлу сосудов. Для более детального изучения кровотока применяют метод доплерографии, который позволяет измерить даже скорость кровотока [58]⁵.

Несмотря на то, что структура ЛУ чаще всего бывает неоднородной, в большинстве случаев эхогенность отмечается пониженной. Неоднородность узел приобретает за счет включений повышенной эхогенности (мелкодисперсные, линейные, пластинчатые и др.) [59].

Поздним признаком метастаза является некроз ЛУ. При распаде лимфоидной ткани наблюдаются анэхогенные зоны различных размеров, формы и локализации [60, 61].

Отдельные эхографические критерии метастатического поражения ЛУ могут значительно варьироваться в зависимости от гистологического строения самой опухоли [62].

² Аббасова Е.В. Роль эхографии в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных лимфаденопатий: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2004. 96 с.

³ Там же.

⁴ Быстрова Н.Ю. Ультразвуковая диагностика лимфогенного метастазирования при злокачественных опухолях головы и шеи: дис. ... канд. мед. наук. Томск; 2008. 137 с.

⁵ Федорова Н.В. Оптимизация тактики диагностики и лечения больных с метастазами злокачественных опухолей в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага: дис. ... канд. мед. наук. Челябинск; 2010. 161 с.

Опираясь на тот факт, что наиболее распространенной локализацией метастазов является корковый слой, в 2008 г. D.G. Bedi et al. опубликовали работу, в которой предложили классификацию лимфатических узлов, основанную на особенностях строения коркового слоя при ультразвуковом сканировании. Ориентируясь на данную классификацию, можно отнести лимфатические узлы либо к метастатическим, либо к узлам с доброкачественными изменениями [63].

Резкие границы ЛУ приобретает вследствие понижения количества жировой ткани и, следовательно, усиления акустической проводимости в сравнении с окружающими тканями [64].

Диагностическая эффективность УЗИ в оценке лимфогенного метастазирования опухолей головы и шеи по данным разных авторов составляет:

- чувствительность – 71–96,8%;
- специфичность – 74,4–100%;
- точность – 77–92,3% [65–67].

Пальпация лимфатических узлов имеет достаточно низкую диагностическую чувствительность при оценке объема лимфатического узла, подвижности и плотности. Особенно это касается лимфатических узлов головы и шеи, которые имеют небольшие размеры [68–70]. Современные аппараты с датчиками частотой 7,5 МГц и более позволяют обнаружить непальпируемые измененные лимфатические узлы на шее [71].

Ультразвук является методом выбора для визуализации шейных лимфатических узлов [72].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вследствие того, что чувствительность ультразвукового исследования в диагностике лимфатических узлов шеи составила более 90%, его применение в В-режиме в определении наличия патологических изменений, дифференциальной диагностике воспалительных и опухолевых заболеваний головы и шеи обоснованно и перспективно⁶.

В диагностике заболеваний органов шеи одним из самых распространенных методов является ультразвуковое исследование. Оно обладает рядом значительных преимуществ перед другими методами.

Ультразвуковая диагностика в области шеи широко применяется и активно изучается при острой воспалительно-гнойной патологии (паратонзиллярные абсцессы, флегмоны), при патологии гортани и трахеи, слюнных и щитовидных желез, а также при метастазировании злокачественных новообразований в лимфатические узлы.

Все эти факторы создают предпосылки для изучения состояния ткани НМ [73, 74] и регионарных лимфатических узлов [75, 76] при различных формах хронического тонзиллита методом ультразвукового исследования.

Поступила / Received 01.06.2020

Поступила после рецензирования / Revised 14.06.2020

Принята в печать / Accepted 15.06.2020

⁶ Вуйчик Н.Б. Дифференциальная диагностика воспалительных заболеваний, солидных опухолей и кистозных образований головы и шеи по данным комплексного ультразвукового исследования: дис. ... канд. мед. наук. М.: 2008. 139 с.

Список литературы

1. Millington A.J., Phillips J.S. Current trends in tonsillitis and tonsillectomy. *Ann R Coll Surg Engl.* 2014;96(8):586–589. doi: 10.1308/003588414X13946184901966.
2. Крюков А.И., Аксенова А.В., Захарова А.Ф., Чумаков П.Л., Жук Л.Г. Особенности эпидемиологии хронического тонзиллита в современных условиях оказания специализированной ЛОР-помощи. *Вестник оториноларингологии.* 2013;(3):4–7. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20188803>.
3. Пальчун В.Т. Хронический тонзиллит: В: Пальчун В.Т. (ред.) *Оториноларингология: национальное руководство.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 960 с.
4. Крюков А.И., Изотова Г.Н., Захарова А.Ф. Актуальность проблемы хронического тонзиллита. *Вестник оториноларингологии.* 2009;(5):4–6. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13332637>.
5. Сказатова Н.Ю., Писунев Г.З. Распространенность болезней уха, горла и носа у городского населения. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2016;(1):5–10. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26932537>.
6. Hoddeson E.K., Gourin C.G. Adult tonsillectomy: Current indications and outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;140(1):19–22. doi: 10.1016/j.otohns.2008.09.023.
7. Мирзоева Е.З. Клиническая значимость симптомов хронического тонзиллита и хронического фарингита. *Тверской медицинский журнал.* 2015;(1):108–115. Режим доступа: <http://tvermedjournal.tvergma.ru/135/>
8. Преображенский Б.С. *Хронический тонзиллит и его связь с другими заболеваниями.* М.: Медгиз; 1954. 208 с.
9. Georgalas C.C., Tolley N.S., Narula A. Tonsillitis. *BMJ Clin Evid.* 2014;2014:0503. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25051184/>
10. Рычагов М.Н. *Ультразвуковая медицинская визуализация: В-сканирование и цифровая реконструкция.* М.: МИЭТ; 2001. 140 с.
11. Froehlich M.H., Huang Z., Reilly B.K. Utilization of ultrasound for diagnostic evaluation and management of peritonsillar abscesses. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;25(2):163–168. doi: 10.1097/moo.0000000000000338.
12. Bandarkar A.N., Adeyiga A.O., Fordham M.T., Preciado D., Reilly B.K. Tonsil ultrasound: technical approach and spectrum of pediatric peritonsillar infections. *Pediatric Radiology.* 2016;46(7):1059–1067. doi: 10.1007/s00247-015-3505-7.
13. Huang Z., Vintzileos W., Gordish-Dressman H., Bandarkar A., Reilly B.K. Pediatric Peritonsillar Abscess: Outcomes and Cost Savings From Using Transcervical Ultrasound. *Laryngoscope.* 2017;127(8):1924–1929. doi: 10.1002/lary.26470.
14. Halm B.M., Ng C., Larabee Y.C. Diagnosis of a Peritonsillar Abscess by Transcutaneous Point-of-Care Ultrasound in the Pediatric Emergency Department. *Pediatr Emerg Care.* 2016;32(7):489–492. doi: 10.1097/PEC.0000000000000843.
15. Rehner M., Mantuani D., Nagdev A. Identification of peritonsillar abscess by transcutaneous cervical ultrasound. *Am J Emerg Med.* 2013;31(1):267. doi: 10.1016/j.ajem.2012.04.021.
16. Araujo Filho B.C., Sakae F.A., Sennes L.U., Imamura R., Menezes M.R. Intraoral and transcutaneous cervical ultrasound in the differential diagnosis of peritonsillar cellulitis and abscesses. *Bras J Otorhinolaryngol.* 2006;72(3):377–381. doi: 10.1016/S1808-8694(15)30972-1.
17. Fordham M.T., Rock A.N., Bandarkar A., Preciado D., Levy M., Cohen J. et al. Transcervical Ultrasonography in the Diagnosis of Pediatric Peritonsillar Abscess. *The Laryngoscope.* 2015;125(12):2799–2804. doi: 10.1002/lary.25354.
18. Ahmed K., Jones A.S., Shah K., Smethurst A. The role of ultrasound in the management of peritonsillar abscess. *J Laryngol Otol.* 1994;108(7):610–612. doi: 10.1017/s0022215100127598.
19. Hong H.S., Lee J.Y., Jeong S.H. Normative Values for Tonsils in Pediatric Populations Based on Ultrasonography. *J Ultrasound Med.* 2017;37(7):1657–1663. doi: 10.1002/jum.14513.
20. Cheng J., Elden L. Children with deep space neck infections: our experience with 178 children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;148(6):1037–1042. doi: 10.1177/0194599813482292.
21. Kristensen M.S., Teoh W.H., Graumann O., Laursen C.B. Ultrasonography for clinical decision-making and intervention in airway management: from the mouth to the lungs and pleurae. *Insights into Imaging.* 2014;5:253–279. doi: 10.1007/s13244-014-0309-5.
22. Asimakopoulos P., Pennell D.J., Mamais C., Veitch D., Stafrace S., Engelhardt T. Ultrasonographic assessment of tonsillar volume in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2017;95:1–4. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.01.024.
23. Зыкин Б.И., Постнова Н.А., Медведев М.Е. Ультразвуковая эластография (обзор). *Медицинский алфавит.* 2013;1-2(10):14–19. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20787906>.
24. Максимов Н.А., Кит О.И., Ильченко М.Г., Аюпан Л.Г., Арзамасцева М.А. Ультразвуковая диагностика новообразований щитовидной железы с применением эластографии. *Современные проблемы науки и образования.* 2016;(3). Режим доступа: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24645>.
25. Sigrist R.M., Kaffas A.E., Chammam M.C., Chammam M.C., Willmann J.K. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications.

- Theranostics. 2017;7(5):1303–1329. Available at: <http://www.thno.org/v07p1303.htm>.
26. Осипов Л.В. Технологии эластографии в ультразвуковой диагностике. *Медицинский алфавит*. 2013;3–4(23):5–21. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21184987>.
 27. Gennissou J.L., Deffieux T., Fink M., Tanter M. Ultrasound elastography: Principles and techniques. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2013;94(5):487–495. doi: 10.1016/j.diii.2013.01.022.
 28. Вецмадян Е.А., Пчелин И.Г. Ультразвуковая диагностика опухолевых и опухолеподобных образований мягких тканей при планировании лечения больных в амбулаторных условиях. *Лучевая диагностика и терапия*. 2014;(2):92–97. doi: 10.23238/2079-5343-2014-2-92-97.
 29. McQueen A.S., Bhatia K.S. Head and neck ultrasound: technical advances, novel applications and the role of elastography. *Clinical Radiology*. 2018;73(1):81–93. doi: 10.1016/j.crad.2017.08.003.
 30. Бедерина Е.Л., Орлинская Н.Ю., Коновалов В.А., Зубеев П.С. Диагностическая значимость соноэластографии в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы. *Современные технологии в медицине*. 2014;6(1):43–46. Режим доступа: <http://www.stm-journal.ru/ru/numbers/2014/1/1039/html>.
 31. Васильев Д.А., Костромина Е.В., Раджабова З.З., Красильникова Л.А., Берштейн Л.М. Пути улучшения диагностической значимости соноэластографии при дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2014;(1):38–43. Режим доступа: http://vidar.ru/Article.asp?fid=KET_2014_1_38.
 32. Борсуков А.В., Морозова Т.Г., Ковалев А.В., Сафронова М.А., Иванов Ю.В., Казакова О.П. Стандартизированная методика компрессионной соноэластографии щитовидной железы. *Эндокринная хирургия*. 2014;(1):55–61. Режим доступа: http://vidar.ru/Article.asp?fid=ESR_2014_1_55.
 33. Варапова Г.Р., Хамзина Ф.Т., Дружкова Н.Б. Место ультразвуковой эластографии в алгоритме топической диагностики патологически измененных околотщитовидных желез при гиперпаратиреозе. *Практическая медицина*. 2018;(1):119–127. Режим доступа: <http://pmarchive.ru/mesto-ultrazvukovoj-elastografii-v-algoritme-topicheskoy-diagnostiki-patologicheski-izmenennyx-okolotshhitovidnyx-zhelez-pri-giperparatireoze/>.
 34. Седова Ю.С., Синюкова Г.Т. Современные возможности ультразвукового исследования в диагностике опухолей слюнных желез. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2010;(6):117–124. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15581483>.
 35. Седова Ю.С., Синюкова Г.Т., Костякова Л.А., Титова И.А., Матякин Е.Г. Современные технологии ультразвуковой компьютерной томографии в диагностике опухолей слюнных желез. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2011;22(1):72–76. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17309220>.
 36. Савельева Н.А., Косова А.Л. Возможности мультипараметрической ультразвуковой диагностики с использованием компрессионной эластографии в выявлении метастатического поражения периферических лимфатических узлов. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2016;(4):26–37. Режим доступа: http://vidar.ru/Article.asp?fid=USFD_2016_4_26.
 37. Алымов Ю.В. Оценка возможностей ультразвукового исследования в режимах эластометрии и эластографии в диагностике субклинических регионарных метастазов рака слизистой оболочки полости рта. *Опухоли головы и шеи*. 2017;7(1):31–41. doi: 10.17650/2222-1468-2017-7-1-31-41.
 38. Лебедева Е.В., Жестовская С.И., Наркевич А.Н., Литвинова С.П. Стратификация пациентов с патологией лимфоузлов шеи на основании комплексного ультразвукового исследования. *REJR*. 2018;8(4):48–55. Режим доступа: <http://rejr.ru/volume/32/5.pdf?ml=5&ml=beez&tmpl=component>.
 39. Субраманиан С., Любаев В.Л., Бржезовский В.Ж., Айдарбекова А.А. Классификация лимфатических узлов шеи. Необходимость перехода на современную классификацию в онкологической практике. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2006;(3):54–59.
 40. Ying M., Ahuja A. Sonography of Neck Lymph Nodes. Part I: Normal Lymph Nodes. *Clinical Radiology*. 2003;58(5):351–358. doi: 10.1016/S0009-9260(02)00584-6.
 41. Chandawarkar R.Y., Shinde S.R. Preoperative Diagnosis of Carcinoma of the Breast: Is a "Cost-cutter" Algorithm Tenable? *Journal of Surgical Oncology*. 1997;64(2):153–158. doi: 10.1002/(SICI)1096-9098(199702)64:2<153::AID-JSO12>3.0.CO;2-7.
 42. Mobbs L.M., Jannick E.A., Weaver D.L., Harvey S.C. The accuracy of sonography in detecting abnormal axillary lymph nodes when breast cancer is present. *Journal of Diagnostic Medical Sonography*. 2005;21(4):297–303. doi: 10.1177/8756479305278268.
 43. Конотопцева А.Н. Опыт ультразвукового исследования лимфатической системы у детей. *Acta Biomedica Scientifica*. 2013;(5):33–38. Режим доступа: <https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/1635>.
 44. Pamillo M., Soiva M., Lavast E.M. Real-time ultrasound, axillary mammography, and clinical examination in the detection of axillary lymph node metastases in breast cancer patients. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 1989;8(3):115–120. doi: 10.7863/jum.1989.8.3.115.
 45. Заболотская Н.В. Ультразвуковое исследование лимфатической системы. В: Митьков В.В., Медведев М.В. (ред.) *Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике*. М.: Видар; 1996. Т. 2.
 46. Пушкарев В.П., Лекомцев Б.А., Гайнутдинов В.О. Возможности УЗИ в диагностике патологии центральной и периферической лимфатической системы. *Пермский медицинский журнал*. 2013;30(4):74–78. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20226894>.
 47. Ahuja A., Ying M. Sonography of Neck Lymph Nodes. Part II: Abnormal Lymph Nodes. *Clinical Radiology*. 2003;58(5):359–366. doi: 10.1016/S0009-9260(02)00585-8.
 48. Ahuja A.T., Ying M. Sonographic Evaluation of Cervical Lymph Nodes. *American Journal of Roentgenology*. 2005;184(5):1691–1699. Available at: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/ajr.184.5.01841691>.
 49. Аллаhverдян Г.С., Чекалова М.А. Возможности ультразвукового исследования в диагностике патологии поверхностных лимфатических узлов. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2011;(1):77–84. Режим доступа: http://vidar.ru/Article.asp?fid=USFD_2011_1_77.
 50. Фернандо Д.Р., Назарочкин Ю.В., Проскурин А.И., Гринберг Б.А. Алгоритм диагностики и лечения больных паратонзиллярным абсцессом и шейным лимфаденом. *Российская оториноларингология*. 2011;(6):165–169. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17284352>.
 51. Выключок М.В. Возможности ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике патологии лимфатического аппарата головы и шеи у детей. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2010;(1):19–21. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13103074>.
 52. Ахметов Т.Ф., Ишмуратова Р.Ш., Тихонова В.Ю. Сравнительная оценка эффективности методов визуализации метастазов в лимфатические узлы шеи при раке языка T2-3 NxM0/T. *Пермский медицинский журнал*. 2009;(3):77–81. Режим доступа: [https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitel'naya-otsenka-effektivnosti-metodov-vizualizatsii-metastazov-v-limfaticheskie-uzly-shei-pri-rake-yazyka-t2-3-nxm0-t/viewer](https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitel'naya-otsenka-effektivnosti-metodov-vizualizatsii-metastazov-v-limfaticheskie-uzly-shei-pri-rake-yazyka-t2-3-nxm0-t).
 53. Stromare R., Belmare V., Del Villano R., Motta R., Frigo A.C., Rubaltelli L. Analysis by high resolution ultrasound of superficial lymph nodes: anatomical, morphological and structural variations. *Clinical Imaging*. 2014;38(2):96–99. doi: 10.1016/j.clinimag.2013.11.012.
 54. Meyer J.E., Steffen A., Bienemann M., Hedderich J., Schulz U., Laudien M. et al. Evaluation and development of a predictive model for ultrasound-guided investigation of neck metastases. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2012;269:315–320. doi: 10.1007/s00405-011-1611-1.
 55. Norling R., Buron M.D., Therkildsen M.H., Henriksen B.M., Buchwald C., Nielsen M.B. Staging of Cervical Lymph Nodes in Oral Squamous Cell Carcinoma: Adding Ultrasound in Clinically Lymph Node Negative Patients May Improve Diagnostic Work-Up. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e90360. doi: 10.1371/journal.pone.0090360.
 56. Poanta L., Serban O., Pascu I., Pop S., Cosgarea M., Fodor D. The place of CEUS in distinguishing benign from malignant cervical lymph nodes: a prospective study. *Medical Ultrasonography*. 2014;16(1):7–14. doi: 10.11152/mu.2014.2066.16.1p10s2.
 57. Быстрова Н.Ю., Фролова И.Г., Чойнзонов Е.Л., Величко С.А., Быстров С.В. Возможности эхографии в диагностике лимфогенного метастазирования злокачественных опухолей головы и шеи. *Сибирский онкологический журнал*. 2009;(52):34. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12918935>.
 58. Prativadi R., Dahiya N., Kamaya A. Chapter 5 Ultrasound Characteristics of Benign vs Malignant Cervical Lymph Nodes. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2017;38(5):506–515. doi: 10.1053/j.sult.2017.05.005.
 59. Быстрова Н., Фролова И., Чойнзонов Е., Быстров С. Возможности сонографии в диагностике лимфогенного метастазирования при злокачественных опухолях головы и шеи. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина*. 2009;(2):131–132.
 60. Алымов Ю.В., Шолохов В.Н., Подвязников С.О., Муднов А.М., Бердников С.Н. Новые возможности ультразвуковой оценки состояния лимфатических узлов шеи при раке слизистой оболочки полости рта. *Опухоли головы и шеи*. 2016;6(1):33–38. doi: 10.17650/2222-1468-2016-6-1-33-38.
 61. Фомина Н.Ю., Фролова И.Г., Чойнзонов Е.Л., Величко С.А. Сонография в диагностике метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при злокачественных опухолях органов головы и шеи. *Сибирский онкологический журнал*. 2006;(51):132–133. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sonografiya-v-diagnostike-metastaticheskogo-porazheniya-regionarnykh-limfaticheskikh-uzlov-pri-zlokachestvennyh-opuholyah-organov>.
 62. Ahmed M., Flannery A., Daneshvar C., Breen D. PET and Neck Ultrasound for the Detection of Cervical Lymphadenopathy in Patients with Lung Cancer and Mediastinal Lymphadenopathy. *Respiration*. 2018;96(2):138–143. doi: 10.1159/000487957.
 63. Bedi D.G., Krishnamurthy R., Krishnamurthy S., Edeiken B.S., Petross H.L., Fornage B.D. et al. Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: in vitro sonographic study. *Am J Roentgenol*. 2008;191(3):646–652. Available at: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.07.2460>.
 64. Аллаhverдян Г.С., Чекалова М.А. Возможности эхографии в диагностике патологии поверхностных лимфатических узлов. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2012;(6):88–95. Режим доступа: http://vidar.ru/Article.asp?fid=USFD_2012_6_88.

65. Che D., Zhou Z., Sun M., Wang X., Jiang Z., Wu C. Differentiation of Metastatic Cervical Lymph Nodes With Ultrasound Elastography by Virtual Touch Tissue Imaging. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2015;34(1):37–42. doi: 10.7863/ultra.34.1.37.
 66. Osanai H., Kuroiwa H., Uchida K., Kagami H., Yamada K., Taguchi A. Sonographic Appearances of Cervical Lymph Nodes in Healthy Young Japanese Adults: Association with Age, Sex, and Body Mass Index. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2015;43(5):295–301. doi: 10.1002/jcu.22231.
 67. Cheng K.L., Choi Y.J., Shim W.H., Lee J.H., Baek J.H. Virtual Touch Tissue Imaging Quantification Shear Wave Elastography: Prospective Assessment of Cervical Lymph Nodes. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2016;42(2):378–386. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.10.003.
 68. Desmots F., Fakhry N., Mancini J., Reyre A., Vidal V., Jacquier A. et al. Shear Wave Elastography in Head and Neck Lymph Node Assessment: Image Quality and Diagnostic Impact Compared with B-Mode and Doppler Ultrasonography. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2016;42(2):387–398. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.10.019.
 69. Genes I., Mogoantă G.A., Lostun G., Lostun A., Mózes H., Mühlhays G. Ultrasonographic and histopathological features of cervical lymph node metastases. *Rom J Morphol Embryol*. 2014;55(2):369–375. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24969988/>
 70. Ahuja A.T., Ying M., Ho S.Y., Antonio G., Lee Y.P., King A.D., Wong K.T. Ultrasound of malignant cervical lymph nodes. *Cancer Imaging*. 2008;8(1):48–56. doi: 10.1102/1470-7330.2008.0006.
 71. Марченко М.Г., Трофимов Е.И., Виноградов В.В. Современные методы выявления метастазов рака гортани и гортаноглотки в лимфатические узлы шеи. *Российская оториноларингология*. 2011;(1):114–117. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16933715>.
 72. Lenghel L.M., Baciut G., Vasilescu D., Bojan A., Duda S.M. Ultrasonographic identification of the anatomical landmarks that define cervical lymph nodes spaces. *Medical Ultrasonography*. 2013;15(1):29–34. doi: 10.11152/mu.2013.2066.151.lml1uia2.
 73. Дайхес Н.А., Крюков А.И., Ким И.А., Носуля Е.В., Карнеева О.В., Кунельская Н.Л. и др. Способ диагностики гипертрофии небных миндалин, основанный на их ультразвуковом исследовании. Патент № (19)RU(11)2718582(13)C1. Режим доступа: https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&rn=9667&DocNumber=2718582&TypeFile=html.
 74. Дайхес Н.А., Крюков А.И., Ким И.А., Трухин Д.В., Носуля Е.В., Кунельская Н.Л. и др. Диагностика гипертрофии небных миндалин. *Российская оториноларингология*. 2020;19(2):14–20. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42810297>.
 75. Носуля Е.В., Рычкова И.В., Ким И.А., Зубарев Р.А., Трухин Д.В., Молоков К.В. Способ дифференциальной диагностики клинической формы хронического тонзиллита, основанный на ультразвуковом исследовании регионарных лимфоузлов. Патент № RU 2638429 С. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38290788>.
 76. Трухин Д.В., Ким И.А., Носуля Е.В., Крюков А.И., Рычкова И.В., Гаджибрагимов Ш.Г., Романова К.Г. Состояние регионарных лимфатических узлов при хроническом тонзиллите по данным ультразвукового исследования. *Вестник оториноларингологии*. 2020;85(2):31–36. doi: 10.17116/otorino20208502131.
-
- ## References
1. Millington A.J., Phillips J.S. Current trends in tonsillitis and tonsillectomy. *Ann R Coll Surg Engl*. 2014;96(8):586–589. doi: 10.1308/003588414X13946184901966.
 2. Kryukov A.I., Aksanova A.V., Zakharova A.F., Chumakov P.L., Zhuk L.G. Peculiarities of epidemiology of chronic tonsillitis under current conditions of providing specialized aid to the patients presenting with ENT diseases. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2013;(3):4–7. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20188803>.
 3. Palchun V.T. Chronic tonsillitis. In: Palchun V.T. (eds.). *Otorhinolaryngology: national guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 960 p. (In Russ.)
 4. Kryukov A.I., Izotova G.N., Zakharova A.F. Relevance of the problem of chronic tonsillitis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2009;(5):4–6. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13332637>.
 5. Skazatova N.Yu., Piskunov G.Z. Incidence of ear, nose and throat diseases in the urban population. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik = Kremlin Medicine Journal*. 2016;(1):5–10. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26932537>.
 6. Hoddeson E.K., Gourin C.G. Adult tonsillectomy: Current indications and outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;140(1):19–22. doi: 10.1016/j.otohns.2008.09.023.
 7. Mirzoeva E.Z. Clinical significance of the symptoms of chronic tonsillitis and chronic pharyngitis. *Tverskoy medicinskiy zhurnal = Tver Medical Journal*. 2015;(1):108–115. (In Russ.) Available at: <http://tvermedjournal.tvergma.ru/135/>
 8. Preobrazhenskiy B.S. *Chronic tonsillitis and its connection with other diseases*. Moscow: Medgiz; 1954. 208 p. (In Russ.)
 9. Georgalas C.C., Tolley N.S., Narula A. Tonsillitis. *BMJ Clin Evid*. 2014;2014:0503. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25051184/>
 10. Rychagov M.N. *Ultrasound medical imaging: B-scan and digital reconstruction*. Moscow: MIET; 2001. 140 p. (In Russ.)
 11. Froehlich M.H., Huang Z., Reilly B.K. Utilization of ultrasound for diagnostic evaluation and management of peritonsillar abscesses. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;25(2):163–168. doi: 10.1097/moo.0000000000000338.
 12. Bandarkar A.N., Adeyiga A.O., Fordham M.T., Preciado D., Reilly B.K. Tonsil ultrasound: technical approach and spectrum of pediatric peritonsillar infections. *Pediatric Radiology*. 2016;46(7):1059–1067. doi: 10.1007/s00247-015-3505-7.
 13. Huang Z., Vintzileos W., Gordish-Dressman H., Bandarkar A., Reilly B.K. Pediatric Peritonsillar Abscess: Outcomes and Cost Savings From Using Transcervical Ultrasound. *Laryngoscope*. 2017;127(8):1924–1929. doi: 10.1002/lary.26470.
 14. Halm B.M., Ng C., Larrabee Y.C. Diagnosis of a Peritonsillar Abscess by Transcutaneous Point-of-Care Ultrasound in the Pediatric Emergency Department. *Pediatr Emerg Care*. 2016;32(7):489–492. doi: 10.1097/PEC.0000000000000843.
 15. Rehner M., Mantuani D., Nagdev A. Identification of peritonsillar abscess by transcutaneous cervical ultrasound. *Am J Emerg Med*. 2013;31(1):267. doi: 10.1016/j.ajem.2012.04.021.
 16. Araujo Filho B.C., Sakae F.A., Sennes L.U., Imamura R., Menezes M.R. Intraoral and transcutaneous cervical ultrasound in the differential diagnosis of peritonsillar cellulitis and abscesses. *Bras J Otorhinolaryngol*. 2006;72(3):377–381. doi: 10.1016/S1808-8694(15)30972-1.
 17. Fordham M.T., Rock A.N., Bandarkar A., Preciado D., Levy M., Cohen J. et al. Transcervical Ultrasonography in the Diagnosis of Pediatric Peritonsillar Abscess. *The Laryngoscope*. 2015;125(12):2799–2804. doi: 10.1002/lary.25354.
 18. Ahmed K., Jones A.S., Shah K., Smethurst A. The role of ultrasound in the management of peritonsillar abscess. *J Laryngol Otol*. 1994;108(7):610–612. doi: 10.1017/s0022215100127598.
 19. Hong H.S., Lee J.Y., Jeong S.H. Normative Values for Tonsils in Pediatric Populations Based on Ultrasonography. *J Ultrasound Med*. 2017;37(7):1657–1663. doi: 10.1002/jum.14513.
 20. Cheng J., Elden L. Children with deep space neck infections: our experience with 178 children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;148(6):1037–1042. doi: 10.1177/0194599813482292.
 21. Kristensen M.S., Teoh W.H., Graumann O., Laursen C.B. Ultrasonography for clinical decision-making and intervention in airway management: from the mouth to the lungs and pleurae. *Insights into Imaging*. 2014;5:253–279. doi: 10.1007/s13244-014-0309-5.
 22. Asimakopoulou P., Pennell D.J., Mamais C., Veitch D., Stafrace S., Engelhardt T. Ultrasonographic assessment of tonsillar volume in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017;95:1–4. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.01.024.
 23. Zykin B.I., Postnova N.A., Medvedev M.E. Ultrasonic elastography (review). *Medicinskiy alfavit = Medical alphabet*. 2013;1–2(10):14–19. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20787906>.
 24. Maksimova N.A., Kit O.I., Ilchenko M.G., Akopyan L.G., Arzamastseva M.A. Ultrasound diagnosis in thyroid neoplasm diagnostics. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2016;(3). (In Russ.) Available at: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24645>.
 25. Sigrist R.M., Kaffas A.E., Chammas M.C., Chammas M.C., Willmann J.K. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics*. 2017;7(5):1303–1329. Available at: <http://www.thno.org/v07p1303.htm>.
 26. Osipov L.V. Technologies of elastography in ultrasound diagnostics. *Medicinskiy alfavit = Medical Alphabet*. 2013;3–4(23):5–21. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21184987>.
 27. Gennisson J.L., Deffieux T., Fink M., Tanter M. Ultrasound elastography: Principles and techniques. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2013;94(5):487–495. doi: 10.1016/j.diii.2013.01.022.
 28. Vetsmadyan E.A., Pchelina I.G. Ultrasound diagnosis of tumors and tumor-like formations of soft tissue in the planning of treatment patients in the outpatient conditions. *Luchevaya diagnostika i terapiya = Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2014;(2):92–97. (In Russ.) doi: 10.22328/2079-5343-2014-2-92-97.
 29. McQueen A.S., Bhatia K.S. Head and neck ultrasound: technical advances, novel applications and the role of elastography. *Clinical Radiology*. 2018;73(1):81–93. doi: 10.1016/j.crad.2017.08.003.
 30. Bederina E.L., Orlinskaya N.Y., Kononov V.A., Zubeev P.S. Diagnostic Value Sonoelastography in Differential Diagnosis of Thyroid Nodules.

- Sovremennyye tekhnologii v meditsine = Modern Technologies in Medicine. 2014;6(1):43–46. (In Russ.) Available at: <http://www.stm-journal.ru/numbers/2014/1/1039/html>.
31. Vasilyev D.A., Kostromina E.V., Radzhabova Z.Z., Krasnikova L.A., Berstein L.M. Ways of sonoelastography diagnostic value improvement in the differentiation of thyroid nodules. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tiroideologiya = Clinical and Experimental Thyroidology*. 2014;(1):38–43. (In Russ.) Available at: http://vidar.ru/Article.asp?fid=KET_2014_1_38.
32. Borsukov A.V., Morozova T.G., Kovalev A.V., Safronova M.A., Ivanov Y.V., Kazakova O.P. Standardized Technique of Compression Sonoelastography (Strein-Elastography) of Internal Organs (Draft). *Endokrinnaya khirurgiya = Endocrine Surgery*. 2014;(1):55–61. (In Russ.) Available at: http://vidar.ru/Article.asp?fid=ESR_2014_1_55.
33. Vagapova G.R., Khamzina F.T., Druzhkova N.B. Role of ultrasound elastography in preoperative localization of parathyroid lesions in hyperparathyroidism. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2018;(1):119–127. (In Russ.) Available at: <http://pmarchive.ru/mesto-ultrazvukovoj-elastografii-v-algoritme-topicheskoy-diagnostiki-patologicheskii-izmenennyy-okoloshhitovidnyy-zhelez-pri-giperparatireoze/>.
34. Sedova Yu.S., Sinyukova G.T. Ultrasound Diagnosis of Salivary Glands Tumors. *Ultrazvukovaya i funktsional'naya diagnostika = Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2010;(6):117–124. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15581485>.
35. Sedova Yu.S., Sinyukova G.T., Kostyakova L.A., Titova I.A., Matyakin E.G. Modern ultrasound computed tomography technologies in the diagnosis of salivary gland tumors. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina = Journal of N.N. Blokhin RCRC*. 2011;22(1):72–76. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17309220>.
36. Saveleyeva N.A., Kosova A.L. Value of Multiparametric Ultrasound with Strain Elastography in Peripheral Lymph Nodes Metastases Diagnosis. *Ultrazvukovaya i funktsional'naya diagnostika = Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2016;(4):26–37. (In Russ.) Available at: http://vidar.ru/Article.asp?fid=USFD_2016_4_26.
37. Alymov V.V. Evaluation of capability of ultrasound with elastometry and elastography for diagnosis of subclinical regional metastases of cancer of the oral mucosa. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors (HNT)*. 2017;7(1):31–41. (In Russ.) doi: 10.17650/2222-1468-2017-7-1-31-41.
38. Lebedeva E.V., Zhestovskaya S.I., Narkevich A.N., Litvinova S.P. Stratification of patients with pathology of the lymph nodes of the neck based on complex ultrasound. *REJR*. 2018;8(4):48–55. (In Russ.) Available at: <http://rejr.ru/volume/32/5.pdf?ml=5&mlt=beez&tmpl=content>.
39. Subramanian S., Lyubaev V.L., Brzhezovskij V.Zh., Aydarbekova A.A. Classification of neck lymphnodes: the need for adapting the contemporary classification in oncology practice. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina = Journal of N.N. Blokhin RCRC*. 2006;(3):54–59. (In Russ.)
40. Ying M., Ahuja A. Sonography of Neck Lymph Nodes. Part I: Normal Lymph Nodes. *Clinical Radiology*. 2003;58(5):351–358. doi: 10.1016/S0009-9260(02)00584-6.
41. Chandawarkar R.Y., Shinde S.R. Preoperative Diagnosis of Carcinoma of the Breast: Is a "Cost-cutter" Algorithm Tenable? *Journal of Surgical Oncology*. 1997;64(2):153–158. doi: 10.1002/(SICI)1096-9098(199702)64:2<153::AID-JSO12>3.0.CO;2-7.
42. Mobbs L.M., Jannick E.A., Weaver D.L., Harvey S.C. The accuracy of sonography in detecting abnormal axillary lymph nodes when breast cancer is present. *Journal of Diagnostic Medical Sonography*. 2005;21(4):297–303. doi: 10.1177/8756479305278268.
43. Konotopsteva A.N. Experience of ultrasound diagnostics of lymphatic system in children. *Acta Biomedica Scientifica*. 2013;(5):33–38. (In Russ.) Available at: <https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/1635>.
44. Pamilo M., Soiva M., Lavast E.M. Real-time ultrasound, axillary mammography, and clinical examination in the detection of axillary lymph node metastases in breast cancer patients. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 1989;8(3):115–120. doi: 10.7863/jum.1989.8.3.115.
45. Zabolotskaya N.V. Ultrasound examination of the lymphatic system. In: Mitkov V.V., Medvedev M.V. (eds.). *Clinical guidelines for ultrasound diagnostics*. Moscow: Vidar; 1996. Vol. 2. (In Russ.)
46. Pushkarev V.P., Lekomtsev B.A., Gainutdinov V.O. Opportunities of USI in diagnosis of central and peripheral lymphatic system pathology. *Permskiy meditsinskiy zhurnal = Perm Medical Journal*. 2013;30(4):74–78. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20226894>.
47. Ahuja A., Ying M. Sonography of Neck Lymph Nodes. Part II: Abnormal Lymph Nodes. *Clinical Radiology*. 2003;58(5):359–366. doi: 10.1016/S0009-9260(02)00585-8.
48. Ahuja A.T., Ying M. Sonographic Evaluation of Cervical Lymph Nodes. *American Journal of Roentgenology*. 2005;184(5):1691–1699. Available at: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/ajr.184.5.01841691>.
49. Allakhverdyan G.S., Chekalova M.A. Ultrasound Diagnostics in Superficial Lymph Nodes Pathology. *Ultrazvukovaya i funktsional'naya diagnostika = Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2011;(1):77–84. (In Russ.) Available at: http://vidar.ru/Article.asp?fid=USFD_2011_1_77.
50. Fernando D.R., Nazarochnik Y.V., Proskurin A.I., Greenberg B.A. Algorithm of diagnostics and treatment of patients by paratonsillar abscess and neck lymphadenitis. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2011;(6):165–169. (In Russ.) Available at: http://vidar.ru/Article.asp?fid=USFD_2011_1_77.
51. Vyklyuk M.V. Possibilities of the ultrasound examination in the differential diagnostics of the pathology of the lymphatic apparatus of head and neck with children. *Kubanskiy nauchnyi meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2010;(1):19–21. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13103074>.
52. Akhmetov T.F., Ishmuratova R.Sh., Tikhonova V.Yu. Estimation of comparative efficiency of visualization methods of cervical lymph node metastases in T2-3 NXM0 tongue cancer. *Permskiy medicinskiy zhurnal = Perm Medical Journal*. 2009;(3):77–81. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnaya-otsenka-effektivnosti-metodov-vizualizatsii-metastazov-v-limfaticheskie-uzly-shei-pri-rake-yazyka-t2-3-nxm0-1/viewer>.
53. Stromare R., Beltmare V., Del Villano R., Motta R., Frigo A.C., Rubaltelli L. Analysis by high resolution ultrasound of superficial lymph nodes: anatomical, morphological and structural variations. *Clinical Imaging*. 2014;38(2):96–99. doi: 10.1016/j.clinimag.2013.11.012.
54. Meyer J.E., Steffen A., Bienemann M., Hedderich J., Schulz U., Laudien M. et al. Evaluation and development of a predictive model for ultrasound-guided investigation of neck metastases. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2012;269:315–320. doi: 10.1007/s00405-011-1611-1.
55. Norling R., Buron M.D., Therkildsen M.H., Henriksen B.M., Buchwald C., Nielsen M.B. Staging of Cervical Lymph Nodes in Oral Squamous Cell Carcinoma: Adding Ultrasound in Clinically Lymph Node Negative Patients May Improve Diagnostic Work-Up. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e90360. doi: 10.1371/journal.pone.0090360.
56. Poanta L., Serban O., Pascu I., Pop S., Cosgarea M., Fodor D. The place of CEUS in distinguishing benign from malignant cervical lymph nodes: a prospective study. *Medical Ultrasonography*. 2014;16(1):7–14. doi: 10.1152/mu.2014.2066.161.lp10s2.
57. Bystrova N.Yu., Frolova I.G., Chojnzonov E.L., Velichko S.A., Bystrov S.V. Ossibilities of ultrasound in the diagnosis of lymphogenous metastasis of malignant tumors of the head and neck. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology*. 2009;(S2):34. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12918935>.
58. Prativadi R., Dahiya N., Kamaya A. Chapter 5 Ultrasound Characteristics of Benign vs Malignant Cervical Lymph Nodes. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2017;38(5):506–515. doi: 10.1053/j.sult.2017.05.005.
59. Bystrova N., Frolova I., Chojnzonov E., Bystrov S. Sonography in the diagnosis of lymph node metastases in head and neck cancer. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina = Journal of N.N. Blokhin RCRC* = 2009;(2):131–132. (In Russ.)
60. Alymov Y.V., Sholokhov V.N., Podvyaznikov S.O., Mudunov A.M., Berdnikov S.N. Up-to-date opportunities of cervical lymph nodes ultrasound investigation in patients, suffering from oral cavity cancer. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors (HNT)*. 2016;6(1):33–38. (In Russ.) doi: 10.17650/2222-1468-2016-6-1-33-38.
61. Fomina N.Yu., Frolova I.G., Chojnzonov E.L., Velichko S.A. Sonography in the diagnosis of metastatic lesions of regional lymph nodes in malignant tumors of the organs of the head and neck. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology*. 2006;(S1):132–133. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sonografiya-v-diagnostike-metastaticheskogo-porazheniya-regionarnykh-limfaticheskikh-uzlov-pri-zlokachestvennykh-opukholyah-organov>.
62. Ahmed M., Flannery A., Daneshvar C., Breen D. PET and Neck Ultrasound for the Detection of Cervical Lymphadenopathy in Patients with Lung Cancer and Mediastinal Lymphadenopathy. *Respiration*. 2018;96(2):138–143. doi: 10.1159/000487957.
63. Bedi D.G., Krishnamurthy R., Krishnamurthy S., Edeiken B.S., Petross H.L., Fornage B.D. et al. Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: in vitro sonographic study. *Am J Roentgenol*. 2008;191(3):646–652. Available at: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.07.2460>.
64. Allakhverdyan G.S., Chekalova M.A. Ultrasound Diagnostics in Superficial Lymph Nodes Pathology. *Ultrazvukovaya i funktsional'naya diagnostika = Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2012;(6):88–95. (In Russ.) Available at: http://vidar.ru/Article.asp?fid=USFD_2012_6_88.
65. Che D., Zhou Z., Sun M., Wang X., Jiang Z., Wu C. Differentiation of Metastatic Cervical Lymph Nodes With Ultrasound Elastography by Virtual Touch Tissue Imaging. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2015;34(1):37–42. doi: 10.7863/ultra.34.1.37.
66. Osanai H., Kuroiwa H., Uchida K., Kagami H., Yamada K., Taguchi A. Sonographic Appearances of Cervical Lymph Nodes in Healthy Young Japanese Adults: Association with Age, Sex, and Body Mass Index. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2015;43(5):295–301. doi: 10.1002/jcu.22231.
67. Cheng K.L., Choi Y.J., Shim W.H., Lee J.H., Baek J.H. Virtual Touch Tissue Imaging Quantification Shear Wave Elastography: Prospective Assessment of Cervical Lymph Nodes. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2016;42(2):378–386. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.10.003.

68. Desmots F., Fakhry N., Mancini J., Reyre A., Vidal V., Jacquier A. et al. Shear Wave Elastography in Head and Neck Lymph Node Assessment: Image Quality and Diagnostic Impact Compared with B-Mode and Doppler Ultrasonography. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2016;42(2):387–398. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.10.019.
69. Genes I., Mogoantă G.A., Lostun A., Mózes H., Mühlhay G. Ultrasonographic and histopathological features of cervical lymph node metastases. *Rom J Morphol Embryol*. 2014;55(2):369–375. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24969988/>
70. Ahuja A.T., Ying M., Ho S.Y., Antonio G., Lee Y.P., King A.D., Wong K.T. Ultrasound of malignant cervical lymph nodes. *Cancer Imaging*. 2008;8(1):48–56. doi: 10.1102/1470-7330.2008.0006.
71. Marchenko M.G., Trofimov E.I., Vinogradov V.V. Modern methods diagnostics of metastases of laryngeal and hypopharyngeal cancer in neck lymph nodes. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2011;(1):114–117. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=1693715>.
72. Lenghel L.M., Baciut G., Vasilescu D., Bojan A., Duda S.M. Ultrasonographic identification of the anatomical landmarks that define cervical lymph nodes spaces. *Medical Ultrasonography*. 2013;15(1):29–34. doi: 10.11152/mu.2013.2066.151.lml1u1a2.
73. Daikhes N.A., Kryukov A.I., Kim I.A., Nosulya E.V., Karneeva O.V., Kunelskaya N.L. et al. A method for the diagnosis of tonsil hypertrophy based on their ultrasound examination. Patent № (19)RU(11)2718582(13)C1. (In Russ.) Available at: https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPA T&rn=9667&DocNumber=2718582&TypeFile=html.
74. Daikhes N.A., Kryukov A.I., Kim I.A., Trukhin D.V., Nosulya E.V., Kunelskaya N.L. et al. Diagnosis of tonsil hypertrophy. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2020;19(2):14–20. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42810297>.
75. Nosulya E.V., Rychkova I.V., Kim I.A., Zubarev R.A., Trukhin D.V., Molokov K.V. Method for differential diagnosis of the clinical form of chronic tonsillitis, based on ultrasound examination of regional lymph nodes. Patent № RU 2638429 C. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38290788>.
76. Trukhin D.V., Kim I.A., Nosulya E.V., Kryukov A.I., Rychkova I.V., Gadzhibragimov Sh.G., Romanova K.G. The state of regional lymph nodes in chronic tonsillitis according to ultrasound. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2020;85(2):31–36. (In Russ.) doi: 10.17116/otorino20208502131.

Информация об авторах:

Трухин Денис Валерьевич, научный сотрудник отдела организации научных исследований, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства»; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; старший лаборант 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, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: trukhin_denys@list.ru

Ким Ирина Анатольевна, д.м.н., начальник управления науки и образования, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства»; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 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: irinakim_s@mail.ru

Носуля Евгений Владимирович, д.м.н., профессор, руководитель учебно-клинического отдела, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2; e-mail: nosulya@bk.ru

Зубарева Елена Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой ультразвуковой диагностики 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: zubareva-elena@mail.ru

Гарашенко Татьяна Ильинична, д.м.н., профессор, ученый секретарь, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства»; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 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

Information about the authors:

Denis V. Trukhin, Researcher, Department of Organization of Scientific Research, Federal State Budgetary Institution "Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation"; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; Senior Laboratory Assistant, Department of Otorhinolaryngology of Faculty of Continuing Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: trukhin_denys@list.ru

Irina A. Kim, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Science and Education, Federal State Budgetary Institution "Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation"; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; Professor of Department of Otorhinolaryngology of Faculty of Continuing Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: irinakim_s@mail.ru

Evgeny V. Nosulya, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Training and Clinical Department, State Budgetary Healthcare Institution "L.I. Sverzhetsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute" Department of Health Care of the City of Moscow; 18A, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; e-mail: nosulya@bk.ru

Elena A. Zubareva, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Ultrasound Diagnostics of Faculty of Continuing Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: zubareva-elena@mail.ru

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 the Russian Federation"; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; Professor of Department of Otorhinolaryngology of Faculty of Continuing Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: 9040100@mail.ru

Небулайзерная терапия при заболеваниях легких

Г.Л. Игнатова, ORCID: 0000-0002-0877-6554

В.Н. Антонов[✉], ORCID: 0000-0002-3531-3491, e-mail: ant-vn@yandex.ru

Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Резюме

В статье приводятся данные об использовании небулайзерной терапии при основных заболеваниях органов дыхания: хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхиальной астме. Также приводятся условия использования аэрозоль-продуцирующих приборов при новой коронавирусной инфекции COVID-19, в стационаре и дома. Рассмотрены исторические аспекты создания и использования приборов для небулайзерной терапии. Дается дифференцированный подход при выборе ингалятора в зависимости от клинической ситуации с учетом необходимости использования приборов с высоким уровнем осажденной респираторной фракции аэрозоля медикамента, минимальными потерями в окружающую среду, сокращенным временем ингаляции и экономным режимом лечения с оптимальным расходом медикамента. Данные преимущества присущи небулайзерам компании PARI: PARI BOY SX и VELOX®. У пациентов с ХОБЛ рассмотрены варианты использования небулайзерной терапии в стабильном состоянии и при обострении. Подчеркивается, что ингаляционный путь введения препаратов обеспечивает непосредственное проникновение лекарственного средства в дыхательные пути и, таким образом, способствует более эффективному медикаментозному воздействию. Кроме этого, ингаляционный путь введения снижает потенциальный риск развития побочных системных эффектов. У больных с бронхиальной астмой преимущественное значение уделяется назначению ингаляционных кортикостероидов и β_2 -агонистов при обострении. Приводятся данные об основных типах приборов, их преимуществах и недостатках. В заключение делаются выводы, что небулайзерная терапия является современным способом доставки препарата в дыхательные пути. В ряде клинических ситуаций использование небулайзеров – единственный способ доставки препарата в патологический очаг. Применение небулайзеров существенно расширяет возможности лечения пациентов с ХОБЛ и БА, уменьшает потребность в госпитализации, позволяет предотвратить развитие тяжелых обострений.

Ключевые слова: небулайзерная терапия, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, обострение

Для цитирования: Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Небулайзерная терапия при заболеваниях легких. *Медицинский совет*. 2020;(11):102–106. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-102-106.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Nebulizer therapy for lung diseases

Galina L. Ignatova, ORCID: 0000-0002-0877-6554

Vladimir N. Antonov[✉], ORCID: 0000-0002-3531-3491, e-mail: ant-vn@yandex.ru

South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

Abstract

The article presents data on the use of nebulizer therapy for major respiratory diseases: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), bronchial asthma. The conditions for using aerosol-producing devices for new COVID-19 coronavirus infection, in the hospital and at home are also given. Historical aspects of the creation and use of devices for nebulizer therapy are considered. A differentiated approach is given when choosing an inhaler depending on the clinical situation, taking into account the need to use devices with a high level of precipitated fine particle fraction of the pharmaceutical aerosol, external minimal losses, with a reduced inhalation time and an economical treatment regime with optimal medication consumption. These advantages are inherent to nebulizers of the company PARI: PARI BOY SX and VELOX®. In patients with COPD, options for using nebulizer therapy in a stable state and in exacerbation are considered. It is emphasized that the inhaled route of administration of drugs provides direct penetration of the drug into the respiratory tract and, thus, contributes to a more effective drug effect. In addition, the inhalation route of administration reduces the potential risk of side effects. In patients with bronchial asthma, priority is given to the appointment of inhaled corticosteroids and β_2 -agonists in exacerbation. Data on the main types of devices, their advantages and disadvantages are provided. In conclusion, it is concluded that nebulizer therapy is a modern way to deliver the drug to the respiratory tract. In a number of clinical situations, the use of nebulizers is the only way to deliver the drug to a pathological focus. The use of nebulizers significantly expands the treatment options for patients with COPD and BA, reduces the need for hospitalization, and prevents the development of severe exacerbations.

Keywords: nebulizer therapy, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, exacerbation

For citation: Ignatova G.L., Antonov V.N. Nebulizer therapy for lung diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(11):102–106. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-102-106.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ингаляционные способы доставки лекарственных препаратов имеют достаточно длительную историю их использования в медицине. Первое известное упоминание о доставке терапевтического аэрозоля – древний египетский папирус Эберса, датируемый 1554 г. до н. э. [1]. Гиппократ (460–377 гг. до н. э.) описывает устройство, позволяющее вдыхать различные пары для лечения ряда заболеваний. Это устройство состояло из горшка с крышкой, в которой было отверстие, через которое можно было установить тростник для вдыхания паров. Термин «ингалятор» был впервые предложен английским врачом Джоном Маджем в 1778 г. В своей книге «Радикальное и быстрое лекарство от недавнего катарального кашля» он описал ингаляционное устройство для генерации и доставки аэрозолей на основе пара [2]. Речь шла о вдыхании аэрозоля из нагретой воды, содержащей опий.

Прототипы современных небулайзеров появились в середине XIX в. Первое распылительное устройство было разработано в 1849 г. во Франции доктором Ауфоном, в нем он направил струю воды на минеральный источник в Эзеле-Бен, чтобы разбить жидкость на мелкие капельки для вдыхания [3]. В 1858 г. Жан Салес-Жиронс изобрел портативный ингалятор, в котором использовалась ручка насоса, чтобы вытягивать жидкий раствор из резервуара и распылять его через небольшое сопло и направлять его на ударную пластину для получения мелкого распыления (*рис.*).

- **Рисунок.** Ингалятор, разработанный Жаном Салес-Жиронсом
- **Figure.** Inhaler developed by Jean Sales-Girones



В 1862 г. немецкий врач Бергсон разработал другой подход для разбивания жидкости на мелкие капельки. Его устройство, получившее название *Hydrokonium*, представляло собой воздушно-струйный распылитель, в котором высокоскоростная воздушная струя, создаваемая с помощью резиновой колбы, проходила непосредственно над другой трубкой, через которую жидкость распылялась. Этот подход с воздушно-струйным распылителем, который будет широко применяться на многих других аэрозольных устройствах, основывался на принципе, описанном в 1738 г. швейцарским физиком Даниэлем Бернулли и итальянским физиком Джованни Баттиста Вентури [1, 2]. Первый пластиковый ингалятор, распылитель Райта, был представлен в 1950-х гг. Пластмассовое литье позволило улучшить точность отверстий Вентури и создать намного более мелкодисперсные аэрозоли, способные проникать в нижние отделы легких и имеющие характеристики, аналогичные у современных ингаляторов. Таким образом, в течение более 150-летнего периода, начиная с 1850 г. по настоящее время, развитие технологий производства небулайзеров привело к появлению особо эффективного инструмента лечения заболеваний легких.

Небулайзерная терапия – метод ингаляционной терапии, использующий эффект преобразования жидких форм лекарственных препаратов в мелкодисперсный аэрозоль. Наиболее широкое применение небулайзерная терапия получила у пациентов с бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В то же время этими нозологиями сфера применения небулайзерной терапии не ограничивается. Ее используют и у больных острыми респираторными заболеваниями (ринит, ларингит, фарингит), при профессиональных заболеваниях. Включение небулайзеров в индивидуальные планы лечения на ранних этапах терапии бронхообструктивного синдрома снижает число случаев, требующих госпитализации [4].

НЕБУЛАЙЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ХОБЛ

Терапевтическая тактика различается при стабильном течении и при обострении ХОБЛ. Лечение больных ХОБЛ при стабильном состоянии необходимо для профилактики и контроля симптомов заболевания, сокращения частоты и тяжести обострений, улучшения общего состояния и повышения толерантности к физической нагрузке [5].

Тактика ведения пациентов с ХОБЛ в стабильном состоянии характеризуется ступенчатым увеличением объема терапии, зависящим от тяжести заболевания.

В настоящее время ведущее место в комплексной терапии больных ХОБЛ занимают бронхолитические препараты. Бронхолитики, в особенности сочетание β -2 агонистов длительного действия и м-холинолитических препаратов, повышают толерантность к физической нагрузке, улучшают качество жизни, увеличивают функциональные показатели функции внешнего дыхания. Предпочтение отдается ингаляционной терапии (уровень доказательности А). Ингаляционный путь введения препаратов обеспечивает непосредственное проникновение лекарственного сред-

ства в дыхательные пути и, таким образом, способствует более эффективному медикаментозному воздействию. Кроме этого, ингаляционный путь введения снижает потенциальный риск развития побочных системных эффектов [5].

Показаниями к применению небулайзерной терапии у пациентов с ХОБЛ являются:

- невозможность доставки лекарственного препарата в дыхательные пути любым другим способом доставки;
- необходимость доставки препарата в малые дыхательные пути;
- быстрое достижение лечебного эффекта;
- скорость инспираторного потока менее 30 л/мин;
- неспособность пациента задерживать дыхание более четырех секунд [6].

В настоящее время различают три основных типа небулайзеров: 1) компрессорные; 2) ультразвуковые, использующие энергию колебаний пьезокристалла; 3) мембранные (mesh), использующие вибрирующую мембрану или пластину с множественными микроскопическими отверстиями (сито), через которую пропускается жидкая лекарственная субстанция [7]. Важно, чтобы применяемый ингалятор соответствовал не только международным стандартам, например Европейскому стандарту для небулайзеров EN 13544-1:

- 50% и более генерируемых частиц аэрозоля должны иметь размер менее 5 мкм (т.н. респираторная фракция);
- остаточный объем лекарственного вещества после ингаляции не более 1 мл;
- время ингаляции не более 15 мин, объем 5 мл;
- рекомендуемый поток 6–10 л/мин;
- давление 2–7 бар;
- производительность не менее 0,2 мл/мин [8–13],

но и в полной мере требованиям эффективности и безопасности медицинских изделий, принятым в нашей стране. При этом эксплуатационная документация должна содержать все необходимые сведения по применению устройства, допустимым срокам эксплуатации составных элементов и срокам их замены, а также сведения о порядке гигиенической обработки при индивидуальном использовании и при использовании ингаляционных систем в медицинских учреждениях¹.

Перечень препаратов, разрешенных для небулайзерной терапии при стабильном течении ХОБЛ, достаточно ограничен. Прежде всего это растворы м-холинолитиков (ипратропия бромид), глюкокортикостероидов (будесонид), солевые растворы (гипертонический 7%-ный раствор NaCl в комбинации с гиалуроновой кислотой) [11].

Для терапии важно использовать небулайзерную систему, которая способна доставлять лекарственное вещество в плохо вентилируемые дыхательные пути уменьшенного объема, что часто наблюдается при ХОБЛ. Для этих целей можно порекомендовать ингалятор PARI BOY SX, небулайзер которого оснащен синей и красной насадкой, предназначенной для лечения как периферических отделов дыхательных путей (бронхиолы, альвео-

лы), так и центральных и мелких бронхов. В связи с этим PARI BOY SX имеет некоторые преимущества по сравнению с другими подобными системами. Значительно сокращено время ингаляции, что важно у пациентов в тяжелом состоянии. Наличие прерывателя воздушного потока обеспечивает экономный режим лечения с оптимальным расходом медикамента.

При инфекционном обострении ХОБЛ при наличии показаний может быть использована ингаляционная терапия топическими антибактериальными препаратами, в частности тиамфеникола глицинат ацетилцистеинатом 500 мг дважды в сутки. Использование ингалятора PARI BOY SX в данном случае наиболее оправданно, т.к. необходима доставка ингалируемого раствора антибактериального препарата в малые дыхательные пути, ингалируя малые объемы (2 мл раствора) за короткий промежуток времени.

НЕБУЛАЙЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

К основным типам систем доставки у пациентов с бронхиальной астмой относятся дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), дозированные порошковые ингаляторы (ДПИ), жидкостные ингаляторы (soft mist inhalers) и небулайзеры. Несмотря на то что ДАИ и ДПИ эффективные, удобные и недорогие устройства для проведения ингаляционной терапии, некоторые пациенты не способны правильно использовать их. Небулайзерная терапия у данной категории больных эффективнее, чем терапия с использованием портативных устройств [14]. Небулайзеры решают проблемы координации вдоха и ингаляции, увеличивают осаждение лекарственного вещества в дыхательных путях, обеспечивая тем самым гарантированное поступление в легкие достаточной дозы препарата [12]. Кроме того, новые технологичные приборы, в частности электронно-сетчатые (mesh) ингаляторы, позволяют использовать их без подключения к сети, обеспечивая достаточную маневренность и возможность применения в любом месте, в т.ч. и вне дома [15].

Подобные приборы обеспечивают короткое время ингаляции (примерно 3 мин) и минимальные потери лекарства в окружающую среду за счет пространственного накопителя и системы клапанов в распылителе (VELOX PARI), что делает терапию более целенаправленной, благодаря высокой производительности устройства и лишь незначительным потерям производимого устройством аэрозоля в окружающее пространство. Важно отметить, что помимо ингаляций ИГКС электронно-сетчатый небулайзер позволяет осуществлять ингаляции короткодействующих бронхолитиков, например сальбутамола, что является необходимым компонентом терапии при обострениях. Особенно удобно и эффективно использование небулайзера в случае развития обострения, требующего обращения за медицинской помощью [15, 16]. Эргономичный дизайн и малое количество составных частей делают устройство простым в применении, а его бесшумная работа обеспечивает более комфортное лечение.

¹ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19 января 2017 г. №11н «Об утверждении требований к содержанию технической и эксплуатационной документации производителя (изготовителя) медицинского изделия».

Небулизированные ГКС (суспензии будесонида, беклометазона дипропионата) при обострении БА рассматриваются как альтернатива системным ГКС, поскольку на фоне их применения риск развития побочных эффектов намного ниже. Небулизированные ГКС оказывают выраженное местное противовоспалительное действие, снижают активность гистамина и метахолина. Противовоспалительное действие обуславливает уменьшение бронхимальной обструкции как на раннем, так и позднем этапе аллергической реакции. На российском фармацевтическом рынке два ингаляционных ГКС представлены в виде суспензии для ингаляций через небулайзеры: будесонид (Пульмикорт, суспензия, Буденит Стери-Неб) и беклометазон (Кленил УДВ). Эти препараты обладают высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам дыхательных путей, высокой местной противовоспалительной активностью и низким риском развития системных эффектов².

Применение небулизированного сальбутамола у пациентов с обострениями БА рекомендовано международными и национальными руководствами [9, 10]. При небулайзерной терапии обычно используют однократные дозы сальбутамола от 2,5 до 5,0 мг. Как правило, стартовая доза 5 мг, последующие – 2,5 мг. Ответ на небулизированный сальбутамол наблюдается обычно в течение 5–15 мин.

ПРИМЕНЕНИЕ НЕБУЛАЙЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Использование небулизированных растворов при новой коронавирусной инфекции не рекомендовано в большинстве клинических рекомендаций (GINA, GOLD и др.). Однако в данных руководствах указывается на возможность воздержаться от применения аэрозолей в условиях стационара, при невозможности соблюдения социальной дистанции и при оказании медицинской помощи медицинским персоналом из-за потенциально высокого риска инфицирования окружающих людей.

С точки зрения неинфицированного пациента, получающего небулайзерную ингаляцию дома, нет никаких известных, связанных с инфекцией опасностей, которые препятствуют использованию небулайзера. Не установлен также вред от использования небулайзера пациентом с COVID-19 дома, если:

- пациент следует принципам социального дистанцирования,
- соблюдаются меры гигиены небулайзера,
- небулайзер не используется в присутствии других людей,
- лечение небулайзером проводится возле открытых окон или в зонах повышенной циркуляции воздуха.

В таком случае риск по отношению к другим людям можно свести к минимуму.

Больницы и медицинские учреждения должны продолжать придерживаться строгих мер по защите меди-

цинского персонала от инфекции SARS-CoV-2, включая соблюдение строгих протоколов санитарной обработки и использование СИЗ (средств индивидуальной защиты) в присутствии пациентов с COVID-19.

Меморандум по практической реализации дифференцированной аппаратной терапии острой дыхательной недостаточности при COVID-19 Немецкого общества пульмонологии и респираторной медицины (DGP) достиг консенсуса в области применения небулайзерной терапии. Отмечается, что ни одно из исследований, известных на сегодняшний день, не приводит убедительных данных о наличии повышенного риска заражения для медицинского персонала, проводившего небулайзерную терапию³.

В международных клинических рекомендациях «Физиотерапия COVID-19 в условиях стационара» рекомендовано использование небулайзерной терапии у пациентов с COVID-19 с соблюдением мер эпидемиологической безопасности [17]. Национальный институт здравоохранения и руководство правительства Великобритании от Консультативной группы по новым респираторным вирусным угрозам советуют дальнейшее использование небулайзеров, потому что не считается, что введение лекарств через небулайзер представляет значительный инфекционный риск. Это связано с тем, что аэрозоль, образующийся в небулайзере, не вырабатывается пациентом, а генерируется из жидкости из камеры небулайзера и, следовательно, не несет вирусных частиц, полученных от пациента. Если частица в аэрозоле вступает в контакт со слизистой оболочкой пациента, она перестанет переноситься по воздуху и, следовательно, не будет частью аэрозоля.

Использование небулайзеров с наличием клапанов вдоха и выдоха или с системой mesh, таких как PARI BOY SX или VELOX®, благодаря чему во время вдоха создается дополнительный поток воздуха и увеличивается продукция аэрозоля, создает условие для максимальной доставки медикамента в респираторный тракт с минимальными потерями в окружающую среду.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Небулайзерная терапия является современным способом доставки препарата в дыхательные пути. В ряде клинических ситуаций использование небулайзеров – единственный способ доставки препарата в патологический очаг. Применение небулайзеров существенно расширяет возможности лечения пациентов с ХОБЛ и БА, уменьшает потребность в госпитализации, позволяет предотвратить развитие тяжелых обострений.



Поступила / Received 01.06.2020

Поступила после рецензирования / Revised 22.06.2020

Принята в печать / Accepted 25.06.2020

² Федеральные клинические рекомендации по бронхиальной астме. 2019 г. Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf; GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2020. Режим доступа: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf.

³ Меморандум по практической реализации дифференцированной аппаратной терапии острой дыхательной недостаточности при COVID-19 (по состоянию на 16 апреля 2020 г.). Немецкое общество пульмонологии и респираторной медицины (DGP). Режим доступа: <http://pari.com.ru/stati-po-ingalatoram/290-memorandum-po-prakticheskoy-realizatsii-differentsirovannoj-apparatnoj-terapii-ostroj-dykhatelnoj-nedostatochnosti-pri-covid-19.html>.

Список литературы

- Stein S.W., Thiel C.G. The History of Therapeutic Aerosols: A Chronological Review. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2017;30(1):20–41. doi: 10.1089/jamp.2016.1297.
- Sanders M. Inhalation therapy: an historical review. *Prim Care Respir J.* 2007;16(2):71–81. doi: 10.3132/pcrj.2007.00017.
- Nikander K., Sanders M. The early evolution of nebulizers. *Medicamundi.* 2010;54(3):47–53. Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/336d/1e5a9dde5831db3e6099b20293efca566c15.pdf>.
- Татарский А.Р., Бобков Е.В., Бабак С.Л. Роль небулайзеров в терапевтической практике. *Consilium Medicum.* 2007;9(3):70–77. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20313503>.
- Фармакотерапия стабильной хронической обструктивной болезни легких: клинические рекомендации Испанского общества пульмонологов и торакальных хирургов. *Пульмонология.* 2012;5(5):11–22. Режим доступа: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/116>.
- Авдеев С.Н. Практические аспекты небулайзерной терапии. *РМЖ.* 2014;(25):1866. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Prakticheskie_aspekty_nebulayzernoy_terapii/.
- Куценко М.А., Чучалин А.Г. Небулайзеры и ингаляционная терапия в пульмонологической практике. *РМЖ.* 2013;(29):1440–1445. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21091048>.
- Martin A.R., Finlay W.H. Nebulizers for drug delivery to the lungs. *Expert Opinion on Drug Delivery.* 2014;12(6):889–900. doi: 10.1517/17425247.2015.995087.
- Терехова Е.П., Терехов Д.В. Место небулайзерной терапии в лечении больных хроническими обструктивными заболеваниями органов дыхания. *Астма и аллергия.* 2015;(4):13–20. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26157430>.
- Авдеев С.Н. Небулайзерная терапия обструктивных заболеваний легких. *Consilium Medicum.* 2011;13(3):36–42. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20223952>.
- Козловский В.И., Селезнева О.М. *Небулайзерная терапия.* Витебск: ВГМУ; 2014. 83 с. Режим доступа: https://elib.vsmu.by/bitstream/123/12632/1/Kozlovskij-VI_Nebulajzernaia_terapiia_2014.pdf.
- Авдеев С.Н. Современные возможности небулайзерной терапии: принципы работы и новые технические решения. *РМЖ.* 2013;(19):945–952. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/Sovremennye_vozmoghnosti_nebulayzernoy_terapii_principy_raboty_i_novye_tehnicheskieresheniya/.
- Авдеев С.Н. Устройства доставки ингаляционных препаратов, используемые при терапии заболеваний дыхательных путей. *РМЖ.* 2002;(5):255–261. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/Ustroystva_dostavki_ingalyacionnyh_preparatov_ispolzuemye_pri_terapii_zabolevaniy_dyhatelnykh_putey/.
- Терехова Е.П., Бодня О.С., Терехов Д.В., Ненасева Н.М. Возможности небулайзерной терапии бронхиальной астмы. *Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология.* 2018;(1):30–39. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/vozmozhnosti_nebulayzernoy_terapii_bronkhialnoy_astmy.html.
- Фесенко О.В. Возможности современных меш-небулайзеров. *Consilium Medicum.* 2018;20(11):52–54. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36733385>.
- Зайцев А.А., Харитонов М.А., Чернецов В.А., Крюков Е.В. Современные возможности небулайзерной терапии. *Медицинский совет.* 2019;(15):106–111. doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-106-111.
- Thomas P., Baldwin C., Bissett B., Boden I., Gosselink R., Granger C.L. et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations. *J Physiother.* 2020;66(2):73–82. doi: 10.1016/j.jphys.2020.03.011.

References

- Stein S.W., Thiel C.G. The History of Therapeutic Aerosols: A Chronological Review. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2017;30(1):20–41. doi: 10.1089/jamp.2016.1297.
- Sanders M. Inhalation therapy: an historical review. *Prim Care Respir J.* 2007;16(2):71–81. doi: 10.3132/pcrj.2007.00017.
- Nikander K., Sanders M. The early evolution of nebulizers. *Medicamundi.* 2010;54(3):47–53. Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/336d/1e5a9dde5831db3e6099b20293efca566c15.pdf>.
- Tatarskiy A.R., Bobkov Ye.V., Babak S.L. Role of nebulizers in therapeutic practice. *Consilium Medicum.* 2007;9(3):70–77. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20313503>.
- Pharmacotherapy of stable chronic obstructive pulmonary disease: clinical guidelines of Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Pulmonologiya = Pulmonology.* 2012;5(5):11–22. (In Russ.) Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/116>.
- Avdeyev S.N. Practical aspects of nebulizer therapy. *RMZh = RMJ.* 2014;(25):1866. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Prakticheskie_aspekty_nebulayzernoy_terapii/.
- Kutsenko M.A., Chuchalin A.G. Nebulizers and inhalation therapy in pulmonary practice. *RMZh = RMJ.* 2013;(29):1440–1445. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21091048>.
- Martin A.R., Finlay W.H. Nebulizers for drug delivery to the lungs. *Expert Opinion on Drug Delivery.* 2014;12(6):889–900. doi: 10.1517/17425247.2015.995087.
- Terekhova Ye.P., Terekhov D.V. The role of nebulizer therapy in the treatment of patients with chronic obstructive respiratory diseases. *Asthma i allergiya = Asthma and Allergies.* 2015;(4):13–20. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26157430>.
- Avdeyev S.N. Nebulizer therapy for obstructive pulmonary disease. *Consilium Medicum.* 2011;13(3):36–42. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20223952>.
- Kozlovskiy V.I., Seleznyova O.M. *Nebulizer therapy.* Vitebsk: Vitebsk State Medical University; 2014. 83 p. (In Russ.) Available at: https://elib.vsmu.by/bitstream/123/12632/1/Kozlovskij-VI_Nebulajzernaia_terapiia_2014.pdf.
- Avdeyev S.N. Current options of nebulizer therapy: principles of operation and new technical solutions. *RMZh = RMJ.* 2013;(19):945–952. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/Sovremennye_vozmoghnosti_nebulayzernoy_terapii_principy_raboty_i_novye_tehnicheskieresheniya/.
- Avdeyev S.N. Inhalation drug delivery devices used in the treatment of respiratory diseases. *RMZh = RMJ.* 2002;(5):255–261. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/Ustroystva_dostavki_ingalyacionnyh_preparatov_ispolzuemye_pri_terapii_zabolevaniy_dyhatelnykh_putey/.
- Terekhova Ye.P., Bodnya O.S., Terekhov D.V., Nenasheva N.M. Possibilities of Bronchial Asthma Nebulizer Therapy. *Effektivnaya farmakoterapiya. Allergologiya i immunologiya = Effective Pharmacotherapy. Allergology and Immunology.* 2018;(1):30–39. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/vozmozhnosti_nebulayzernoy_terapii_bronkhialnoy_astmy.html.
- Fesenko O.V. Features of modern mesh nebulizers. *Consilium medicum.* 2018;20(11):52–54. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36733385>.
- Zaytsev A.A., Kharitonov M.A., Chernetsov V.A., Kryukov E.V. Current possibilities for nebulizer therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(15):106–111. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-106-111.
- Thomas P., Baldwin C., Bissett B., Boden I., Gosselink R., Granger C.L. et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations. *J Physiother.* 2020;66(2):73–82. doi: 10.1016/j.jphys.2020.03.011.

Информация об авторах:

Игнатова Галина Львовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии Института дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64
Антонов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор кафедры терапии института дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; e-mail: ant-vn@yandex.ru

Information about the authors:

Galina L. Ignatova, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of Chair for Therapy, Institute of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia
Vladimir N. Antonov, Dr. of Sci. (Med), Professor, Chair for Therapy, Institute of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; e-mail: ant-vn@yandex.ru

Экстрамелкодисперсная комбинация беклометазона дипропионата и формотерола в лечении обструктивных бронхолегочных заболеваний

И.Н. Трофименко, ORCID: 0000-0003-2742-3794, e-mail: tin11@mail.ru

Б.А. Черняк[✉], ORCID: 0000-0002-5902-6198, e-mail: ba.chernyak@gmail.com

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; 664049, Россия, Иркутск, м/н Юбилейный, д. 100

Резюме

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – хронические воспалительные заболевания дыхательных путей (ДП). Основой лечения обоих заболеваний является длительная ингаляционная терапия. Среди возможностей ингаляционной терапии БА и ХОБЛ на протяжении последних десятилетий доступны два класса препаратов: бронходилататоры и ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). Очень важным параметром эффективности ингаляционной терапии обструктивных заболеваний легких является степень депонирования лекарственного препарата в дистальных отделах бронхиального дерева, которые представляют собой главную терапевтическую мишень при обоих заболеваниях. Периферические отделы бронхиального дерева активно вовлечены в процесс хронического воспаления и связанных с ним патофизиологических нарушений как при БА, так и при ХОБЛ. Поражение периферических ДП у больных БА ассоциируется с плохим контролем, тяжестью астмы и высоким риском обострений заболевания. Воспаление малых ДП является основным компонентом в патогенезе ХОБЛ, и его выраженность усиливается по мере прогрессирования заболевания. Воздействие на воспаление в дистальных отделах бронхиального дерева с помощью экстрамелкодисперсной фиксированной комбинации беклометазона дипропионата и формотерола (БДП/Ф) обладает клиническим преимуществом в лечении обструктивных бронхолегочных заболеваний при использовании более низких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС). Применение экстрамелкодисперсной комбинации БДП/Ф способствует улучшению в достижении контроля у больных БА и безопасному снижению риска обострений у пациентов с ХОБЛ. При необходимости продолжения ИГКС в составе двойной или тройной терапии заболевания у пациентов с ХОБЛ на фоне нежелательных явлений этой терапии экстрамелкодисперсную фиксированную комбинацию БДП/Ф можно рассматривать в качестве препарата выбора и оптимальной замены молекулы ИГКС.

Ключевые слова: беклометазона дипропионат/формотерол, ХОБЛ, бронхиальная астма, малые дыхательные пути, воспаление дыхательных путей

Для цитирования: Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Экстрамелкодисперсная комбинация беклометазона дипропионата и формотерола в лечении обструктивных бронхолегочных заболеваний. *Медицинский совет.* 2020;(11):108–115. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-108-115.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Extrafine combination beclomethasone dipropionate/formoterol therapy in obstructive lung diseases

Irina N. Trofimenko, ORCID: 0000-0003-2742-3794, e-mail: tin11@mail.ru

Boris A. Chernyak[✉], ORCID: 0000-0002-5902-6198, e-mail: ba.chernyak@gmail.com

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 100, mkr Yubileyny, Irkutsk, 664079, Russia

Abstract

Bronchial asthma (BA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are chronic inflammatory diseases of the airways. Inhaled bronchodilators and corticosteroids are the cornerstone of pharmacological long-term treatment for asthma and COPD. The efficacy of any topical inhaled medication is dependent upon successful distribution of the drug to the site of disease. Targeting small airways inflammation in severe asthma and COPD are critically important as the combined surface area of small airways far exceeds the surface area that large central airways provide. Small airway dysfunction in BA is associated with increased asthma symptoms, worse asthma control and an increased number of exacerbations. Chronic inflammation in COPD causes structural alterations and narrowing of particularly the small airways. The extrafine combination of beclomethasone dipropionate/formoterol (BDP/F) enables drug delivery to both the large and small airways, and allows the clinical benefits to be achieved with a lower corticosteroid dose. The use of extrafine BDP/F is more effective in achievement asthma control and reduce COPD exacerbations. If it is necessary to continue ICS as part of a double or triple COPD therapy extrafine fixed combination of BDP/F can be considered as the drug of choice and optimal replacement of the ICS molecule.

Keywords: beclomethasone dipropionate/formoterol, COPD, bronchial asthma, small airways, airway inflammation

For citation: Trofimenko I.N., Chernyak B.A. Extrafine combination beclomethasone dipropionate/formoterol therapy in obstructive lung diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(11):108–115. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-108-115.

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

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – самостоятельные заболевания, имеющие сходные синдромальные характеристики: бронхальную обструкцию и хроническое воспаление дыхательных путей (ДП). Несмотря на определенную синдромальную общность этих заболеваний, они характеризуются выраженной гетерогенностью воспаления ДП, неоднородностью бронхальной обструкции и клиническими особенностями, что определяется различными патогенетическими механизмами, а также разными терапевтическими подходами. Вместе с тем основой лечения обоих заболеваний является длительная ингаляционная терапия, позволяющая доставлять лекарственный препарат в ДП, которые представляют собой главную терапевтическую мишень как при БА, так и при ХОБЛ. Доставка ингаляционного лекарственного препарата непосредственно в органы-мишень при минимальном системном воздействии является залогом эффективности и безопасности терапии. В связи с этим эффективность ингаляционной терапии обструктивных бронхолегочных заболеваний определяется не только фармакологическими особенностями молекулы, но и в значительной степени уровнем легочной депозиции лекарственного препарата [1].

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

В настоящее время БА является распространенным хроническим заболеванием и встречается с частотой около 10% среди взрослого населения [1]. Согласно федеральным и международным рекомендациям, главной целью терапии БА является достижение контроля над заболеванием¹ [2]. Основными препаратами, с помощью которых обеспечивается длительный контроль над БА, являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), обладающие выраженным противовоспалительным действием. На сегодняшний день для достижения контроля над астмой GINA 2019 (Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по бронхиальной астме) рекомендует использование комбинации ИГКС с формотеролом в качестве предпочтительного варианта, начиная с первой ступени терапии БА². Эффективность терапии ИГКС и их комбинации с длительно действующими бета-агонистами (ДДБА) у больных астмой подтверждена многочисленными исследованиями, однако заболевание остается недостаточно контролируемым в среднем у половины пациентов [3]. Кроме того, сохраняются случаи смерти от астмы. Так, в Великобритании более 1000 смертей в год связаны с БА, особенно среди пожилых людей [1].

Среди факторов, препятствующих контролю над БА, часто указывают на низкий комплаенс и приверженность к терапии, неправильное использование ингаляционных устройств, а также неоднородность фенотипов астмы и

сопутствующие заболевания³ [4]. Основные трудности в достижении контроля БА обусловлены гетерогенностью природы заболевания, определяемой сложными патогенетическими механизмами, которые формируют многообразие эндотипов и клинических фенотипов астмы с разной тяжестью симптомов, молекулярной характеристикой и, соответственно, терапевтическим ответом [5–7]. Среди фенотипических характеристик БА чаще упоминаются атопия, триггерные факторы, функциональные показатели, длительность заболевания и возраст дебюта, статус курения, коморбидная патология, а также дисфункция малых ДП⁴ [8, 9].

В последние годы накапливается все больше данных, подтверждающих взаимосвязь между поражением периферических отделов бронхиального дерева и низким уровнем контроля БА, а также степенью тяжести заболевания [4, 9, 10]. Анализ ряда исследований показывает, что поражение малых ДП может иметь особое значение при астме тяжелой степени, с длительным анамнезом заболевания, у пожилых пациентов и курящих астматиков [11–14].

Исследования, проведенные 50 лет назад, показывали, что малые ДП представляют собой так называемую молчаливую зону, на долю которой приходится менее 10% общего сопротивления ДП [15]. Однако последующий анализ с применением инвазивного метода прямого измерения сопротивления ДП в дистальных отделах бронхиального дерева свидетельствует о существенно большем вкладе нарушения проходимости малых ДП в общее бронхиальное сопротивление. Так, M. Yanai и et al. показали, что вклад малых ДП в общий показатель бронхиального сопротивления составил 24% у здоровых лиц, увеличивался до 34% у бессимптомных пациентов с недавно установленным диагнозом БА и достигал 51% у больных тяжелой астмой [16]. При проведении бронхопровокационных тестов с метахолином или гистамином было показано, что уровень периферического сопротивления бронхиального дерева у больных астмой резко возрастает [17]. Кроме того, представлены результаты исследования, подтверждающие взаимосвязь между степенью дисфункции малых ДП и частотой обострения астмы [13, 18]. Так, при проведении импульсной осциллометрии у больных астмой с нормальными параметрами объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) продемонстрировано значительное увеличение сопротивления периферических отделов бронхиального дерева (R5–R20) у пациентов с частыми обострениями БА в сравнении с больными астмой без обострений [18].

Необходимо отметить, что одной из важных причин неконтролируемого течения БА на фоне терапии высокими дозами ИГКС/ДДБА может являться само ингаляционное устройство как средство доставки лекарственного препарата в дистальные отделы ДП. Для пациентов с астмой и дисфункцией малых ДП противовоспалительная терапия должна охватывать как проксимальные, так и дистальные отделы бронхиального дерева. В связи с этим

¹ Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020 Update). Available at: <http://www.ginasthma.org>.

² Ibid.

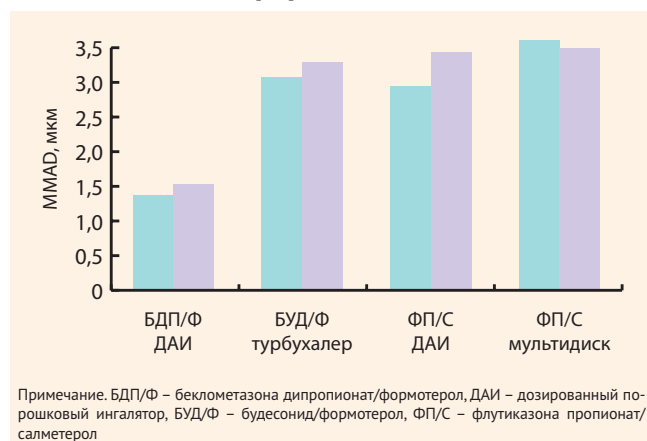
³ Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020 Update). Available at: <http://www.ginasthma.org>.

⁴ Ibid.

выбор лекарственного препарата должен определяться эффективностью средства доставки, которая характеризует степень депозиции препарата в малые ДП [4, 10, 19]. В свою очередь, уровень депонирования в периферические отделы бронхиального дерева будет зависеть от срединного массового аэродинамического диаметра частиц (mass median aerodynamic diameter: MMAD), и, соответственно, чем он меньше, тем большее количество препарата попадет в малые ДП (рис. 1).

● **Рисунок 1.** Срединный массовый аэродинамический размер частиц различных комбинаций ИГКС/ДДБА [20]

● **Figure 1.** Mass median aerodynamic diameter of different ICS/LABA combinations [20]



В настоящее время существует только одна экстрамелкодисперсная фиксированная комбинация ИГКС и ДДБА – беклометазона дипропионат/формотерол (БДП/Ф) – Фостер®, Chiesi Farmaceutici, Италия. Как видно из рис. 1, средний аэродинамический диаметр частиц БДП/Ф составляет около 1,5 мкм, что позволяет им равномерно распределяться не только в проксимальных, но и в дистальных ДП, оказывая противовоспалительное и бронходилатационное действие на всем протяжении бронхиального дерева [20].

Результаты рандомизированных клинических исследований демонстрируют сопоставимую эффективность экстрамелкодисперсной комбинации БДП/Ф с другими комбинациями ИГКС/ДДБА по влиянию на уровень контроля БА и качество жизни больных при использовании существенно меньших доз ИГКС [21, 22]. Эти исследования показывают, что контроль над заболеванием может быть достигнут при использовании низких доз ИГКС, что обеспечивает клиническое преимущество препарата при нежелательном назначении высоких доз ИГКС, например, у пожилых пациентов, а также у больных с сочетанием астмы и ХОБЛ [23].

Кроме того, в ряде исследований представлены доказательства преимущества режима терапии единым ингалятором БДП/Ф для поддерживающей терапии и для купирования респираторных симптомов [24, 25]. Необходимо отметить, что такой режим терапии БА определяется экспертами GINA 2019 и Федеральных клинических реко-

мендаций по БА как приоритетный в достижении контроля над заболеванием⁵ [2]. В частности, риск обострений у пациентов с астмой, использующих БДП/Ф в одинаковых дозах для поддерживающей терапии, существенно варьировал в зависимости от использования препарата для купирования респираторных симптомов. Так, при применении БДП/Ф в режиме единого ингалятора риск обострений БА был на 36% меньше в сравнении с группой пациентов, использующих для купирования респираторных симптомов сальбутамол ($p = 0,0005$) [25].

Преимущество экстрамелкодисперсной комбинации БДП/Ф по сравнению с использованием других комбинаций ИГКС/ДДБА продемонстрировано в ряде исследований в реальной клинической практике [26–28]. Так, при оценке степени контроля над заболеванием у 111 пациентов с БА среднего и тяжелого течения в исследовании реальной клинической практики было показано, что использование экстрамелкодисперсного аэрозоля БДП/Ф сопровождалось существенно большей долей пациентов с полным контролем над астмой по сравнению с группой больных, получающих флутиказон пропионат/салметерол или будесонид/формотерол в виде порошковых ингаляторов, 57% против 36% соответственно ($p = 0,031$). Кроме того, продемонстрировано клиническое преимущество использования экстрамелкодисперсного БДП/Ф у курящих астматиков, среди которых доля контролируемого течения БА была существенно выше и составила 60% больных по сравнению с 42% пациентов, использующих порошковые ингаляторы [27].

Данные исследований свидетельствуют о том, что распространенность табакокурения среди больных БА такая же, как в общей популяции, и варьирует от 25 до 35% [29, 30]. Табачный дым усиливает воспаление в малых ДП у больных астмой с последующим их ремоделированием, что сопровождается более быстрым снижением легочной функции, плохим контролем над заболеванием, включая более частые обострения, даже на фоне базисной терапии [30, 31]. Результаты исследования эффективности терапии экстрамелкодисперсным аэрозолем БДП/Ф у курящих пациентов с астмой демонстрируют существенное снижение сопротивления периферических отделов бронхиального дерева. В частности, показатель сопротивления периферических отделов бронхиального дерева (R5–R20) после 3-месячной терапии у курящих астматиков был в 3 раза ниже по сравнению с величиной этого параметра до назначения БДП/Ф ($p < 0,01$), тогда как у больных БА без табакокурения этот показатель на фоне терапии не изменялся [32].

Таким образом, поражение периферических отделов бронхиального дерева ассоциируется с плохим контролем, тяжестью астмы и высоким риском обострений. Воздействие на воспаление периферических отделов бронхиального дерева при БА имеет важное значение, поскольку общая площадь поверхности малых ДП много превышает площадь поверхности, которую формируют центральные ДП. Результаты многочисленных исследова-

⁵ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2020. Available at: <https://www.goldcopd.org>.

ний подтверждают преимущество терапевтической эффективности экстрамелкодисперсной комбинации БДП/Ф, характеризующейся высокой степенью легочной депозиции в дистальных отделах ДП, что способствует достижению контроля над заболеванием при использовании значительно меньших доз ИГКС.

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одним из наиболее распространенных заболеваний и ведущих причин смерти во всем мире с тенденцией к прогрессированию. До настоящего времени ХОБЛ остается одним из немногих заболеваний, смертность от которого не только не снижается, но продолжает увеличиваться, занимая третье место среди основных причин смертности в мире⁶. Определяющей особенностью ХОБЛ является прогрессирующее и не полностью обратимое ограничение скорости воздушного потока [1]. В основе этого нарушения лежит сочетание двух патологических процессов – ремоделирования с обструкцией малых дыхательных путей и деструкции паренхимы, сопровождающейся снижением эластической отдачи легких⁷ [1, 33]. У больных ХОБЛ присутствуют, как правило, оба эти патологические процессы, однако их относительный вклад в формирование ограничения воздушного потока значительно варьирует, обуславливая фенотипическую гетерогенность⁸. Главной причиной этих структурных изменений при ХОБЛ по-прежнему рассматривается хроническое воспаление⁹ [33]. С нарастанием степени тяжести бронхиальной обструкции увеличивается количество и активность нейтрофилов, макрофагов, CD8+Т-лимфоцитов и в некоторых случаях эозинофилов в слизистой оболочке бронхов, повышается уровень провоспалительных медиаторов, что приводит к прогрессирующим необратимым структурным изменениям¹⁰ [1]. Воспаление малых ДП является основным компонентом в патогенезе ХОБЛ, и его выраженность усиливается по мере прогрессирования заболевания. Так, при использовании микрокомпьютерных томографических срезов показано значительное уменьшение количества терминальных бронхиол у пациентов с ХОБЛ, которое прогрессивно снижается по мере утяжеления степени бронхиальной обструкции [34, 35]. Это подтверждается и результатами морфологических исследований. У больных крайне тяжелой ХОБЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD 4), подвергшихся трансплантации легких, количество терминальных бронхиол было снижено на 88–99,7% по сравнению с исследованием донорских легких [36]. При этом важно отметить, что уменьшение количества терминальных бронхиол начинается уже на ранних стадиях ХОБЛ. Было показано, что у

пациентов с нетяжелой бронхиальной обструкцией (GOLD 1 и 2) количество терминальных бронхиол снижается на 40–43% по сравнению с исследованием легких курильщиков без ХОБЛ [35]. Выявлена тесная взаимосвязь между степенью сужения просвета малых дыхательных путей и их воспалительной инфильтрацией, распространенностью эмфиземы и частотой обострений ХОБЛ [37, 38].

Воспаление малых ДП, являясь основной причиной хронического прогрессирующего ограничения воздушного потока, определяет выраженность респираторных симптомов. Так, анализ взаимосвязи между цитологической характеристикой мокроты и степенью клинических проявлений заболевания демонстрирует усиление выраженности респираторных симптомов по мере нарастания интенсивности воспаления [39, 40]. Эта взаимосвязь подтверждается корреляционной зависимостью между изменением количества клеток воспаления (нейтрофилов и эозинофилов) в мокроте больных ХОБЛ и динамикой кашля ($r = 0,63$; $p < 0,001$), одышки ($r = 0,58$; $p < 0,001$) [39].

Прогрессирующий перибронхиоларный фиброз у больных ХОБЛ, как исход хронического воспаления малых ДП, до настоящего времени не рассматривается в качестве терапевтической мишени ввиду отсутствия эффективных лекарственных препаратов. Поэтому важной терапевтической стратегией ХОБЛ является противовоспалительная терапия. Среди возможностей ингаляционной терапии ХОБЛ на протяжении последних десятилетий доступны два класса препаратов: бронходилататоры и ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). К числу противовоспалительных препаратов терапии ХОБЛ до настоящего времени относятся ИГКС¹¹.

Современные подходы к поддерживающей терапии ХОБЛ, согласно позициям GOLD 2019, расширяют диапазон назначения фиксированных комбинаций ИГКС с ДДБА и рекомендуют эту терапию к применению у пациентов с симптомами ХОБЛ и частыми или тяжелыми обострениями заболевания с целью их предотвращения. Впервые в GOLD 2019 количество эозинофилов в периферической крови рассматривается в качестве критерия, определяющего выбор фармакологического лечения больного ХОБЛ. Эксперты GOLD 2019 предлагают ориентироваться на показатель 300 эозинофилов в мкл для стартовой терапии и 100 клеток в мкл – для пациентов с обострениями на фоне уже получаемой терапии ХОБЛ¹². Пересмотренная роль ИГКС в GOLD 2019 подчеркивает гетерогенность воспалительного ответа у больных ХОБЛ, актуализируя значение эозинофильного фенотипа заболевания.

Клинические особенности эозинофильного фенотипа ХОБЛ характеризуются неблагоприятным модифицирующим влиянием эозинофильного воспаления на эволюцию заболевания. В частности, при эозинофильном фенотипе ХОБЛ увеличиваются частота обострений и темпы прогрессирования заболевания, что приводит к неблагоприятному прогнозу и повышенной летальности по сравне-

⁶ Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2016. Geneva, World Health Organization; 2018. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.

⁷ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2020. Available at: <https://www.goldcopd.org>.

⁸ Ibid.

⁹ Ibid.

¹⁰ Ibid.

¹¹ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2020. Available at: <https://www.goldcopd.org>.

¹² Ibid.

нию с пациентами без увеличения количества эозинофилов в крови и/или мокроте [41]. Было показано, что эозинофилия крови > 275 клеток в мкл связана с увеличением риска смерти в 4,8 раза среди больных ХОБЛ с частыми обострениями [42].

К настоящему времени накоплены убедительные данные о том, что выделение эозинофильного фенотипа ХОБЛ имеет большое значение не только в связи с клиническими особенностями и прогнозом заболевания, но и с точки зрения его дифференцированной терапии. Этот факт подтверждается результатами рандомизированных клинических исследований, демонстрирующих эффективность терапии больных ХОБЛ фиксированной комбинацией беклометазона с формотеролом в суточной дозе 400/24 мкг соответственно.

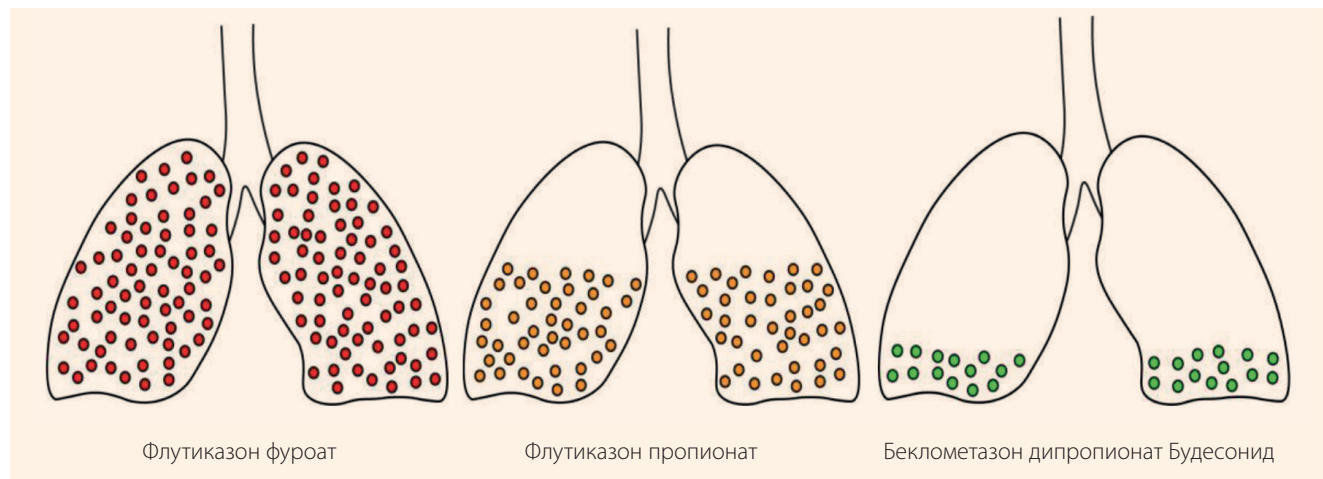
Согласно данным исследования FORWARD (Foster 48-Week Trial to Reduce Exacerbations in COPD), терапия препаратом Фостер® сопровождалась снижением частоты обострений у больных тяжелой ХОБЛ на 28% по сравнению с терапией формотеролом. При проведении post hoc анализа результатов этого исследования было показано, что различия частоты обострений ХОБЛ на фоне приема фиксированной комбинации БДП/Ф по сравнению с группой монотерапии формотеролом выражены еще в большей степени по мере увеличения количества эозинофилов в периферической крови [43]. При сравнении комбинации БДП/Ф в дозе 200/12 мкг два раза в сутки с флутиказоном пропионатом/сальметеролом 500/50 мкг дважды в сутки у пациентов с ХОБЛ были продемонстрированы сопоставимые результаты по влиянию на одышку, переносимость физической нагрузки, показатели легочной функции и качества жизни больных [44]. Эффективность более низкой дозы БДП, вероятнее всего, обусловлена экстрамелкодисперсностью аэрозоля, которая позволяет гомогенно распределяться обоим компонентам комбинации по всему бронхиальному дереву со значительной депозицией в дистальных отделах ДП – основной патологической мишенью при ХОБЛ [45]. Таким образом, уникальные свойства средства доставки препарата Фостер® демонстрируют

эффективность в лечении больных ХОБЛ при использовании невысоких доз ИГКС, чем нельзя пренебрегать при обсуждении потенциальных нежелательных явлений использования ИГКС в терапии ХОБЛ. Одним из серьезных осложнений, ограничивающих использование ИГКС при ХОБЛ, является развитие пневмонии. Длительное время считалось, что увеличение риска пневмонии при использовании ИГКС является классовым свойством этой группы препаратов [46]. Однако в дальнейшем была показана значительная вариабельность риска развития пневмонии при использовании разных молекул ИГКС. Так, исследование TRIBUTE (Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease), в котором в качестве молекулы ИГКС использовался экстрамелкодисперсный аэрозоль беклометазона дипропионат, не продемонстрировало увеличения числа пневмоний в сравнении с терапией бронходилататорами [47]. В недавнем ретроспективном анализе 23 013 случаев больных было показано, что риск развития пневмонии существенно выше среди пациентов, ежедневно принимающих ИГКС в дозе свыше 700 мкг (эквивалентно флутиказону пропионату), по сравнению с более низкими дозами ИГКС, отношение шансов (ОШ) 2,38; 95% доверительный интервал 1,17–4,83 ($p = 0,001$). Еще меньший риск развития пневмонии выявлен среди пациентов, использующих экстрамелкодисперсный ИГКС: ОШ 0,60, 95% доверительный интервал 0,37–0,97 ($p = 0,011$) [48].

Таким образом, риск развития пневмонии при использовании ИГКС у больных ХОБЛ значительно варьирует и зависит от ряда факторов, таких как доза и аэродинамический размер частиц препарата, и, кроме того, определяется фармакокинетическими свойствами молекулы ИГКС (рис. 2) [48–50].

Вариабельность липофильности разных молекул ИГКС отражена в ингаляционной фармакокинетике, в частности, период полувыведения флутиказона фууроата в 9–10 раз выше, чем у беклометазона дипропионата [50]. Более высокая липофильность способствует более длительной экспозиции ИГКС в ДП, что, вероятнее всего, приводит к выраженной локальной иммуносупрессии при наличии

● **Рисунок 2.** Длительность задержки (схематическое изображение периода полувыведения) разных ИГКС в легких [50]
● **Figure 2.** Duration of lung retention with inhaled corticosteroids due to relative lipophilicity [50]



нарушения мукоцилиарного клиренса и изменению микробиоты ДП у пациентов с ХОБЛ.

Таким образом, ИГКС в сочетании с бронходилататорами длительного действия остаются актуальной стратегией фармакологического алгоритма терапии ХОБЛ. Предикторами эффективности ИГКС-содержащей терапии на сегодняшний день рассматриваются частые обострения ХОБЛ, эозинофильный фенотип заболевания и сочетание ХОБЛ с БА. Потенциальный риск побочных эффектов ИГКС-терапии ХОБЛ диктует необходимость тщательного отбора пациентов и взвешенного анализа соотношения «польза – риск» данного вида терапии. Необходимо помнить, что профиль безопасности ИГКС в первую очередь зависит от дозы препарата. Высокие дозы ИГКС в терапии ХОБЛ ассоциируются с иммуносупрессивным эффектом на клеточный иммунный ответ ДП, тогда как низкие дозы ИГКС, вероятнее всего, оказывают преимущественно противовоспалительное действие с модификацией гуморальных компонентов иммунного ответа, что может способствовать снижению бактериальной нагрузки на ДП (рис. 3) и, соответственно, уменьшать риск пневмонии [48].

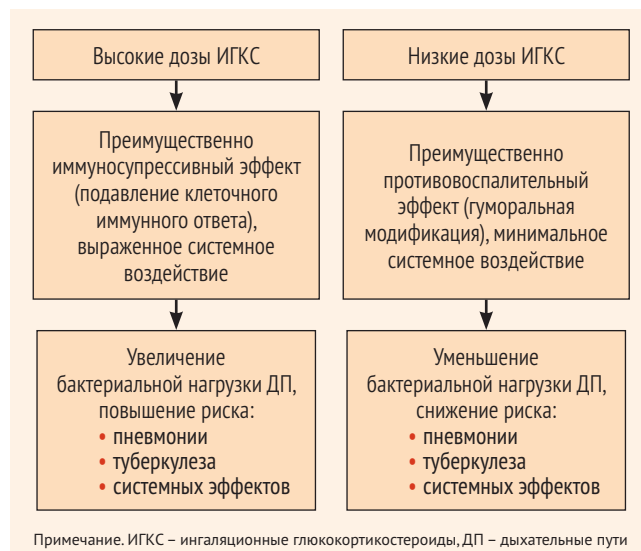
Сопоставимая эффективность низких доз экстрамелкодисперсной фиксированной комбинации БДП/Ф с высокими дозами ИГКС других комбинаций в терапии ХОБЛ характеризуется более благоприятным профилем безопасности. Данный факт позволяет рассматривать терапию препаратом Фостер® в качестве препарата выбора для пациентов с ХОБЛ, нуждающихся в назначении ИГКС в составе двойной или тройной терапии заболевания. Кроме того, экстрамелкодисперсную фиксированную комбинацию БДП/Ф можно рассматривать в качестве оптимальной замены молекулы ИГКС при нецелесообразности отмены ИГКС у пациентов с ХОБЛ на фоне нежелательных явлений этой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, экстрамелкодисперсная комбинация БДП/Ф характеризуется уникальной способностью проникать

● **Рисунок 3.** Патофизиологические механизмы, участвующие в системных побочных эффектах ИГКС у больных ХОБЛ [48]

● **Figure 3.** Pathophysiological mechanisms involved in systemic adverse effects of ICS in COPD patients [48]



в периферические отделы бронхиального дерева и оказывать в них выраженное противовоспалительное действие. Периферические отделы бронхиального дерева представляются ключевой мишенью ингаляционной терапии пациентов с фенотипами БА, для которых патогенетически значимым является поражение малых ДП и пациентов с ХОБЛ. Результаты исследований свидетельствуют об эффективности экстрамелкодисперсной комбинации БДП/Ф в достижении контроля у больных БА и безопасном снижении риска обострений у пациентов с ХОБЛ. Соотношение эффективности и безопасности позволяет рассматривать экстрамелкодисперсную комбинацию БДП/Ф в качестве препарата выбора при лечении обструктивных бронхолегочных заболеваний. MC

Поступила / Received 06.02.2020

Поступила после рецензирования / Revised 20.02.2020

Принята в печать / Accepted 24.06.2020

Список литературы

- Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(13):1541–1558. doi: 10.1042/CS20160487.
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Фенне Н.А. и др. Бронхиальная астма. Федеральные клинические рекомендации. М.; 2019. 97 с. Режим доступа: https://www.spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf.
- Price D., Fletcher M., van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPI Prim Care Respir Med*. 2014;24:14009. doi: 10.1038/nppcr.2014.9.
- Carr T.F., Altisheh R., Zitt M. Small airways disease and severe asthma. *World Allergy Organ J*. 2017;10(1):20. doi: 10.1186/s40413-017-0153-4.
- Gauthier M., Ray A., Wenzel S.E. Evolving Concepts of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(6):660–668. doi: 10.1164/rccm.201504-0763PP.
- Ненашева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии. *Практическая пульмонология*. 2014;(2):2–11. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_2_2014_02.pdf.
- Marth K., Spinola M., Kisiel J., Woergetter C., Petrovic M., Pohl W. Treatment response according to small airway phenotypes: a real-life observational study. *Ther Adv Respir Dis*. 2016;10(3):200–210. doi: 10.1177/1753465816642635.
- Lipworth B., Manoharan A., Anderson W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. *Lancet Respir Med*. 2014;2(6):497–506. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70103-1.
- Barnes PJ., Nicolini G., Bizzi A., Spinola M., Singh D. Do inhaled corticosteroid/long-acting beta2-agonist fixed combinations provide superior clinical benefits compared with separate inhalers? A literature reappraisal. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33(2):140–144. doi: 10.2500/aap.2012.33.3512.
- Vos W., De Backer J., Poli G., De Volder A., Ghys L., Van Holsbeke C. et al. Novel functional imaging of changes in small airways of patients treated with extrafine beclomethasone/formoterol. *Respiration*. 2013;86(5):393–401. doi: 10.1159/000347120.
- Contoli M., Kraft M., Hamid Q., Bousquet J., Rabe K., Fabbri L. et al. Do small airway abnormalities characterize asthma phenotypes? In search of proof. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(8):1150–1560. doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.03963.x.
- Cottini M., Lombardi C., Micheletto C. Small airway dysfunction and bronchial asthma control: the state of the art. *Asthma Res Pract*. 2015;1:13. doi: 10.1186/s40733-015-0013-3.
- Kjellberg S., Hoults B.K., Zetterström O., Robinson J., Gustafsson P.M. Clinical characteristics of adult asthma associated with small airway dysfunction. *Respir Med*. 2016;117:92–102. doi: 10.1016/j.rmed.2016.05.028.
- Hogg J.C., Macklem P.T., Thurlbeck W.M., Path M.C. Site and Nature of Airway Obstruction in Chronic Obstructive Lung Disease. *N Engl J Med*. 1968;278(25):1355–1360. doi: 10.1056/NEJM196806202782501.
- Yanai M., Sekizawa K., Ohri T., Sasaki H., Takishima T. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *J Appl Physiol*. 1992;72(3):1016–1023. doi: 10.1152/jappl.1992.72.3.1016.

17. Wagner E.M., Liu M.C., Weinmann G.G., Permutt S., Bleecker E.R. Peripheral lung resistance in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141(3):584–588. doi: 10.1164/ajrccm/141.3.584.
18. Pisi R., Tzani P., Aiello M., Martinelli E., Marangio E., Nicolini G. et al. Small airway dysfunction by impulse oscillometry in asthmatic patients with normal forced expiratory volume in the 1st second values. *Allergy Asthma Proc*. 2013;34(1):e14–20. doi: 10.2500/aap.2013.34.3641.
19. Мещерякова Н.Н., Белевский А.С. Возможности применения экстрамелко-дисперсной фиксированной комбинации беклометазона и формотерола в едином ингаляторе в качестве поддерживающей и симптоматической терапии. *Практическая пульмонология*. 2015;1(8):88–92. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_1_2015_88.pdf.
20. Fabbri L.M., Nicolini G., Olivieri D., Papi A. Inhaled beclomethasone dipropionate/formoterol extra-fine fixed combination in the treatment of asthma: evidence and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(3):479–490. doi: 10.1517/14656566.9.3.479.
21. Hsieh M.J., Lin Y.C., Lai R.S., Wu C.L., Lai C.L., Wang C.C. et al. Comparative efficacy and tolerability of beclomethasone/formoterol and fluticasone/salmeterol fixed combination in Taiwanese asthmatic patients. *J Formos Med Assoc*. 2018;117(12):1078–1085. doi: 10.1016/j.jfma.2017.12.005.
22. Papi A., Paggiaro P.L., Nicolini G., Vignola A.M., Fabbri L.M. Beclomethasone/formoterol versus budesonide/formoterol combination therapy in asthma. *Eur Respir J*. 2007;29(4):682–689. doi: 10.1183/09031936.00095906.
23. Ненашева Н.М. Безопасность ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2014;3(3):113–120. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-113-120.
24. Huchon G., Magnussen H., Chuchalin A., Dymek L., Gonod F.B., Bousquet J. Lung function and asthma control with beclomethasone and formoterol in a single inhaler. *Respir Med*. 2009;103(1):41–49. doi: 10.1016/j.rmed.2008.09.002.
25. Papi A., Corradi M., Pigeon-Francisco C., Baronio R., Siergiejko Z., Petruzzelli S. et al. Beclomethasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013;1(1):23–31. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70012-2.
26. Allegra L., Cremonesi G., Girbino G., Ingrassia E., Marsico S., Nicolini G., Terzano C. Real-life prospective study on asthma control in Italy: cross-sectional phase results. *Respir Med*. 2012;106(2):205–214. doi: 10.1016/j.rmed.2011.10.001.
27. Muller V., Galffy G., Eszes N., Losonczy G., Bizzi A., Nicolini G. et al. Asthma control in patients receiving inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist fixed combinations. A real-life study comparing dry powder inhalers and a pressurized metered dose inhaler extrafine formulation. *BMC Pulm Med*. 2011;11:40. doi: 10.1186/1471-2466-11-40.
28. Terzano C., Cremonesi G., Girbino G., Ingrassia E., Marsico S., Nicolini G., Allegra L. 1-year prospective real life monitoring of asthma control and quality of life in Italy. *Respir Res*. 2012;13(1):112. doi: 10.1186/1465-9921-13-112.
29. Jaakkola J.J.K., Hernberg S., Lajunen T.K., Sripanjiboonkij P., Malmberg L.P., Jaakkola M.S. Smoking and lung function among adults with newly onset asthma. *BMJ Open Respir Res*. 2019;6(1):e000377. doi: 10.1136/bmjresp-2018-000377.
30. Ненашева Н.М. Бронхиальная астма и курение. *Эффективная фармако-терапия. Пульмонология и оториноларингология*. 2013;1(1):16–26. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/bronkhialnaya_astma_i_kurenije.html.
31. Thomson N.C., Chaudhuri R. Asthma in smokers: challenges and opportunities. *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15(1):39–45. doi: 10.1097/MCP.0b013e32831da894.
32. Contoli M., Bellini F., Morandi L., Forini G., Bianchi S., Gnesini G. et al. Assessing small airway impairment in mild-to-moderate smoking asthmatic patients. *Eur Respir J*. 2016;47(4):1264–1267. doi: 10.1183/13993003.01708-2015.
33. Han M.K., Dransfield M.T., Martinez F.J. *Chronic obstructive pulmonary disease: Definition, clinical manifestations, diagnosis, and staging*. 2020. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/chronic-obstructive-pulmonary-disease-definition-clinical-manifestations-diagnosis-and-staging>.
34. Tanabe N., Vasilescu D.M., Kirby M., Coxson H.O., Verleden S.E., Vanaudenaerde B.M. et al. Analysis of airway pathology in COPD using a combination of computed tomography, micro-computed tomography and histology. *Eur Respir J*. 2018;51(2):1701245. doi: 10.1183/13993003.01245-2017.
35. Koo H.K., Vasilescu D.M., Booth S., Hsieh A., Katsamnis O.L., Fishbane N. et al. Small airways disease in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. *Lancet Respir Med*. 2018;6(8):591–602. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30196-6.
36. McDonough J.E., Yuan R., Suzuki M., Seyednejad N., Elliott W.M., Sanchez P.G. et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1567–1575. doi: 10.1056/NEJMoa1106955.
37. Han M.K., Quibrera P.M., Carretta E.E., Barr R.G., Bleecker E.R., Bowler R.P. et al. Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med*. 2017;5(8):619–626. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30207-2.
38. Higham A., Quinn A.M., Cançado J.E.D., Singh D. The pathology of small airways disease in COPD: historical aspects and future directions. *Respir Res*. 2019;20(1):49. doi: 10.1186/s12931-019-1017-y.
39. Contoli M., Baraldo S., Conti V., Gnesini G., Marku B., Casolari P. et al. Airway inflammatory profile is correlated with symptoms in stable COPD: A longitudinal proof-of-concept cohort study. *Respirology*. 2020;25(1):80–88. doi: 10.1111/resp.13607.
40. Garudadi S., Woodruff P.G., Han M.K., Curtis J.L., Barr R.G., Bleecker E.R. et al. Systemic Markers of Inflammation in Smokers With Symptoms Despite Preserved Spirometry in SPIROMICS. *Chest*. 2019;155(5):908–917. doi: 10.1016/j.chest.2018.12.022.
41. Barnes N.C., Sharma R., Lettis S., Calverley P.M. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Respir J*. 2016;47(5):1374–1382. doi: 10.1183/13993003.01370-2015.
42. Hoppers J.J., Schouten J.P., Weiss S.T., Rijkken B., Postma D.S. Asthma attacks with eosinophilia predict mortality from chronic obstructive pulmonary disease in a general population sample. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(6):1869–1874. doi: 10.1164/ajrccm.160.6.9811041.
43. Siddiqui S.H., Guasconi A., Vestbo J., Jones P., Agusti A., Paggiaro P., Wedzicha J.A. et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(4):523–525. doi: 10.1164/rccm.201502-0235LE.
44. Singh D., Nicolini G., Bindi E., Corradi M., Guastalla D., Kamphorst J. et al. Extrafine beclomethasone/formoterol compared to fluticasone/salmeterol combination therapy in COPD. *BMC Pulm Med*. 2014;14:43. doi: 10.1186/1471-2466-14-43.
45. Овчаренко С.И. Ингаляционные глюкокортикостероиды в терапии больных хронической обструктивной болезнью легких: быть или не быть? *Практическая пульмонология*. 2016;1(1):16–22. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_1_2016_16.pdf.
46. Kew K.M., Senikovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;3:CD010115. doi: 10.1002/14651858.CD010115.pub2.
47. Papi A., Vestbo J., Fabbri L., Corradi M., Prunier H., Cohuet G. et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10125):1076–1084. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30206-X.
48. Izquierdo J.L., Cosío B.G. The dose of inhaled corticosteroids in patients with COPD: when less is better. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3539–3547. doi: 10.2147/COPD.S175047.
49. Sonnappa S., Martin R., Israel E., Postma D., van Aalderen W., Burden A. et al. Risk of pneumonia in obstructive lung disease: A real-life study comparing extra-fine and fine-particle inhaled corticosteroids. *PLoS One*. 2017;12(6):e0178112. doi: 10.1371/journal.pone.0178112.
50. Lipworth B., Kuo C.R., Jabbal S. Current appraisal of single inhaler triple therapy in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3003–3009. doi: 10.2147/COPD.S177333.

References

1. Barnes P.J. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(13):1541–1558. doi: 10.1042/CS20160487.
2. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Vasileva O.S., Geppe N.A. et al. *Bronhialnaya astma. Federalnyye klinicheskie rekomendatsii = Bronchial asthma. Federal Clinical Guidelines*. Moscow; 2019. 97 p. (In Russ.) Available at: https://www.spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf.
3. Price D., Fletcher M., van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the Recognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPI Prim Care Respir Med*. 2014;24:14009. doi: 10.1038/npijpcrm.2014.9.
4. Carr T.F., Altisheh R., Zitt M. Small airways disease and severe asthma. *World Allergy Organ J*. 2017;10(1):20. doi: 10.1186/s40413-017-0153-4.
5. Chapman K.R., Boulet L.P., Lea R.M., Franssen E. Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice. *Eur Respir J*. 2008;31(2):320–325. doi: 10.1183/09031936.00039707.
6. Gauthier M., Ray A., Wenzel S.E. Evolving Concepts of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(6):660–668. doi: 10.1164/rccm.201504-0763PP.
7. Nenasheva N.M. Bronchial asthma phenotypes and therapy choice. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology*. 2014;2(2):2–11. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_2_2014_02.pdf.
8. Marth K., Spinola M., Kisiel J., Woergetter C., Petrovic M., Pohl W. Treatment response according to small airway phenotypes: a real-life observational study. *Ther Adv Respir Dis*. 2016;10(3):200–210. doi: 10.1177/1753465816642635.
9. Lipworth B., Manoharan A., Anderson W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. *Lancet Respir Med*. 2014;2(6):497–506. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70103-1.
10. Barnes P.J., Nicolini G., Bizzi A., Spinola M., Singh D. Do inhaled corticosteroid/long-acting beta2-agonist fixed combinations provide superior clinical benefits compared with separate inhalers? A literature reappraisal. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33(2):140–144. doi: 10.2500/aap.2012.33.3512.
11. Vos W., De Backer J., Poli G., De Volder A., Ghys L., Van Holsbeke C. et al. Novel functional imaging of changes in small airways of patients treated with extrafine beclomethasone/formoterol. *Respiration*. 2013;86(5):393–401. doi: 10.1159/000347120.
12. Contoli M., Kraft M., Hamid Q., Bousquet J., Rabe K., Fabbri L. et al. Do small airway abnormalities characterize asthma phenotypes? In search of proof. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(8):1150–1160. doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.03963.x.
13. Cottini M., Lombardi C., Micheletto C. Small airway dysfunction and bronchial asthma control: the state of the art. *Asthma Res Pract*. 2015;1:13. doi: 10.1186/s40733-015-0013-3.
14. Kjellberg S., Hoults B.K., Zetterström O., Robinson S., Gustafsson P.M. Clinical characteristics of adult asthma associated with small airway dysfunction. *Respir Med*. 2016;117:92–102. doi: 10.1016/j.rmed.2016.05.028.
15. Hogg J.C., Macklem P.T., Thurlbeck W.M., Path M.C. Site and Nature of Airway Obstruction in Chronic Obstructive Lung Disease. *N Engl J Med*. 1968;278(25):1355–1360. doi: 10.1056/NEJM196806202782501.

16. Yanai M, Sekizawa K, Ohnui T, Sasaki H, Takishima T. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *J Appl Physiol*. 1992;72(3):1016–1023. doi: 10.1152/jappl.1992.72.3.1016.
17. Wagner E.M., Liu M.C., Weinmann G.G., Permutt S., Bleecker E.R. Peripheral lung resistance in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141(3):584–588. doi: 10.1164/ajrccm/141.3.584.
18. Pisi R., Tzani P., Aiello M., Martinelli E., Marangio E., Nicolini G. et al. Small airway dysfunction by impulse oscillometry in asthmatic patients with normal forced expiratory volume in the 1st second values. *Allergy Asthma Proc*. 2013;34(1):e14–20. doi: 10.2500/aap.2013.34.3641.
19. Meshcheryakova N.N., Belevskiy A.S. The possibility of using an extra-finely divided fixed combination of beclomethasone and formoterol in a single inhaler as supportive and symptomatic therapy. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology*. 2015;(1):88–92. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_1_2015_88.pdf.
20. Fabbri L.M., Nicolini G., Olivieri D., Papi A. Inhaled beclomethasone dipropionate/formoterol extra-fine fixed combination in the treatment of asthma: evidence and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(3):479–490. doi: 10.1517/14656566.9.3.479.
21. Hsieh M.J., Lin Y.C., Lai R.S., Wu C.L., Lai C.L., Wang C.C. et al. Comparative efficacy and tolerability of beclomethasone/formoterol and fluticasone/salmeterol fixed combination in Taiwanese asthmatic patients. *J Formos Med Assoc*. 2018;117(12):1078–1085. doi: 10.1016/j.jfma.2017.12.005.
22. Papi A., Paggiaro P.L., Nicolini G., Vignola A.M., Fabbri L.M. Beclomethasone/formoterol versus budesonide/formoterol combination therapy in asthma. *Eur Respir J*. 2007;29(4):682–689. doi: 10.1183/09031936.00095906.
23. Nenashva N.M. Safety of inhaled corticosteroids in the therapy of bronchial asthma. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2014;(3):113–120. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-113-120.
24. Huchon G., Magnussen H., Chuchalin A., Dymek L., Gonod F.B., Bousquet J. Lung function and asthma control with beclomethasone and formoterol in a single inhaler. *Respir Med*. 2009;103(1):41–49. doi: 10.1016/j.rmed.2008.09.002.
25. Papi A., Corradi M., Pigeon-Francisco C., Baronio R., Siergiejko Z., Petruzzelli S. et al. Beclomethasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013;1(1):23–31. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70012-2.
26. Allegra L., Cremonesi G., Girbino G., Ingrassia E., Marsico S., Nicolini G., Terzano C. Real-life prospective study on asthma control in Italy: cross-sectional phase results. *Respir Med*. 2012;106(2):205–214. doi: 10.1016/j.rmed.2011.10.001.
27. Muller V., Galfy G., Eszes N., Losonczy G., Bizzi A., Nicolini G. et al. Asthma control in patients receiving inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist fixed combinations. A real-life study comparing dry powder inhalers and a pressurized metered dose inhaler extrafine formulation. *BMC Pulm Med*. 2011;11:40. doi: 10.1186/1471-2466-11-40.
28. Terzano C., Cremonesi G., Girbino G., Ingrassia E., Marsico S., Nicolini G., Allegra L. 1-year prospective real life monitoring of asthma control and quality of life in Italy. *Respir Res*. 2012;13(1):112. doi: 10.1186/1465-9921-13-112.
29. Jaakkola J.J.K., Hernberg S., Lajunen T.K., Sripathi Boonkij P., Malmberg L.P., Jaakkola M.S. Smoking and lung function among adults with newly onset asthma. *BMJ Open Respir Res*. 2019;6(1):e000377. doi: 10.1136/bmjresp-2018-000377.
30. Nenashva N.M. Asthma and smoking. *Effektivnaya farmakoterapiya. Pulmonologiya i otorinolaringologiya = Effective Pharmacotherapy. Pulmonology & Otorhinolaryngology*. 2013;(1):16–26. (In Russ.) Available at: https://umed.ru/articles/bronkhialnaya_astma_i_kurenije.html.
31. Thomson N.C., Chaudhuri R. Asthma in smokers: challenges and opportunities. *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15(1):39–45. doi: 10.1097/MCP.0b013e32831da894.
32. Contoli M., Bellini F., Morandi L., Forini G., Bianchi S., Gnesini G. et al. Assessing small airway impairment in mild-to-moderate smoking asthmatic patients. *Eur Respir J*. 2016;47(4):1264–1267. doi: 10.1183/13993003.01708-2015.
33. Han M.K., Dransfield M.T., Martinez F.J. *Chronic obstructive pulmonary disease: Definition, clinical manifestations, diagnosis, and staging*. 2020. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/chronic-obstructive-pulmonary-disease-definition-clinical-manifestations-diagnosis-and-staging>.
34. Tanabe N., Vasilescu D.M., Kirby M., Coxson H.O., Verleden S.E., Vanaudenaerde B.M. et al. Analysis of airway pathology in COPD using a combination of computed tomography, micro-computed tomography and histology. *Eur Respir J*. 2018;51(2):1701245. doi: 10.1183/13993003.01245-2017.
35. Koo H.K., Vasilescu D.M., Booth S., Hsieh A., Katsamenis O.L., Fishbane N. et al. Small airways disease in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. *Lancet Respir Med*. 2018;6(8):591–602. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30196-6.
36. McDonough J.E., Yuan R., Seyednejad N., Elliott W.M., Sanchez P.G. et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1567–1575. doi: 10.1056/NEJMoa1106955.
37. Han M.K., Quibrera P.M., Carretta E.E., Barr R.G., Bleecker E.R., Bowler R.P. et al. Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med*. 2017;5(8):619–626. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30207-2.
38. Higham A., Quinn A.M., Cançado J.E.D., Singh D. The pathology of small airways disease in COPD: historical aspects and future directions. *Respir Res*. 2019;20(1):49. doi: 10.1186/s12931-019-1017-y.
39. Contoli M., Baraldo S., Conti V., Gnesini G., Marku B., Casolari P. et al. Airway inflammatory profile is correlated with symptoms in stable COPD: A longitudinal proof-of-concept cohort study. *Respirology*. 2020;25(1):80–88. doi: 10.1111/resp.13607.
40. Garudadi S., Woodruff P.G., Han M.K., Curtis J.L., Barr R.G., Bleecker E.R. et al. Systemic Markers of Inflammation in Smokers With Symptoms Despite Preserved Spirometry in SPIROMICS. *Chest*. 2019;155(5):908–917. doi: 10.1016/j.chest.2018.12.022.
41. Barnes N.C., Sharma R., Lettis S., Calverley P.M. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Respir J*. 2016;47(5):1374–1382. doi: 10.1183/13993003.01370-2015.
42. Hospers J.J., Schouten J.P., Weiss S.T., Rijcken B., Postma D.S. Asthma attacks with eosinophilia predict mortality from chronic obstructive pulmonary disease in a general population sample. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(6):1869–1874. doi: 10.1164/ajrccm.160.6.9811041.
43. Siddiqui S.H., Guasconi A., Vestbo J., Jones P., Agusti A., Paggiaro P., Wedzicha J.A. et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(4):523–525. doi: 10.1164/rccm.201502-0235LE.
44. Singh D., Nicolini G., Bindi E., Corradi M., Guastalla D., Kampschulte J. et al. Extrafine beclomethasone/formoterol compared to fluticasone/salmeterol combination therapy in COPD. *BMC Pulm Med*. 2014;14:43. doi: 10.1186/1471-2466-14-43.
45. Ovcharenko S.I. Inhaled glucocorticosteroids in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: to be or not to be?! *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology*. 2016;(1):16–22. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_1_2016_16.pdf.
46. Kew K.M., Senikovitch A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(3):CD010115. doi: 10.1002/14651858.CD010115.pub2.
47. Papi A., Vestbo J., Fabbri L., Corradi M., Prunier H., Cohuet G. et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10125):1076–1084. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30206-X.
48. Izquierdo J.L., Cosío B.G. The dose of inhaled corticosteroids in patients with COPD: when less is better. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3539–3547. doi: 10.2147/COPD.S175047.
49. Sonnappa S., Martin R., Israel E., Postma D., van Aalderen W., Burden A. et al. Risk of pneumonia in obstructive lung disease: A real-life study comparing extra-fine and fine-particle inhaled corticosteroids. *PLoS One*. 2017;12(6):e0178112. doi: 10.1371/journal.pone.0178112.
50. Lipworth B., Kuo C.R., Jabbal S. Current appraisal of single inhaler triple therapy in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3003–3009. doi: 10.2147/COPD.S177333.

Информация об авторах:

Трофименко Ирина Николаевна, д.м.н., доцент кафедры клинической аллергологии и пульмонологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 664049, Россия, Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100; e-mail: tin11@mail.ru

Черняк Борис Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической аллергологии и пульмонологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 664049, Россия, Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100; e-mail: ba.chernyak@gmail.com

Information about the authors:

Irina N. Trofimenko, Dr. of Sci. (Med), Associate Professor, Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the 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; 100, mkr Yubilejnyy, Irkutsk, 664049, Russia; e-mail: tin11@mail.ru

Boris A. Chernyak, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of 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; 100, mkr Yubilejnyy, Irkutsk, 664049, Russia; e-mail: ba.chernyak@gmail.com

Функциональные заболевания билиарной системы: современные критерии диагностики и принципы фармакотерапии

Д.Т. Дичева¹, ORCID: 0000-0001-9224-7382, e-mail: di.di4eva@yandex.ru
А.Ю. Гончаренко¹, ORCID: 0000-0002-5483-9325, e-mail: vintikdoctor@bk.ru
А.В. Заборовский¹, ORCID: 0000-0002-7923-9916, e-mail: azabor@mail.ru
Д.В. Привезенцев², ORCID: 0000-0003-4263-0281, e-mail: nikbellik@yandex.ru
Д.Н. Андреев¹, ORCID: 0000-0002-4007-7112, e-mail: dna-mit8@mail.ru

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

² Главный клинический госпиталь МВД России; 123060, Россия, Москва, ул. Народного Ополчения, 35

Резюме

В обзорной статье представлены современные данные о функциональных заболеваниях билиарной системы, учитывающие последние рекомендации экспертов Rome foundation (Римские критерии IV пересмотра, 2016) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (профильные клинические рекомендации, 2018). Согласно современным представлениям, дисфункция желчевыводящих путей представляет собой группу функциональных расстройств билиарной системы, обусловленных нарушениями моторики и повышением висцеральной чувствительности. По литературным данным распространенность функциональных заболеваний ЖП и СО составляет 10–15%, а нарушение функции СО выявляется у 30–40% пациентов, перенесших холецистэктомию (ХЭ). Наличие билиарной боли является обязательным условием в постановке диагноза функциональных заболеваний ЖП и СО. В биохимическом анализе крови у пациентов с функциональным расстройством СО билиарного типа могут повышаться уровни билирубина и сывороточных трансаминаз (АСТ, АЛТ), а при функциональном расстройстве СО панкреатического типа – панкреатическая амилаза и липаза. Среди инструментальных методов первоочередным считается ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. Данная методика позволяет исключить органические поражения как самого ЖП и визуализируемых протоков, так и соседних органов (ЖКБ, новообразования желчных путей, печени, поджелудочной железы). В качестве уточняющего метода применяется магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), которая позволяет визуализировать состояние билиарных протоков на всем протяжении. УЗ-холестинография используется для оценки сократительной активности ЖП. При обнаружении расширения протоков и/или при повышении уровней печеночных/панкреатических ферментов в отсутствии изменений по данным МРХПГ целесообразно проведение эндоскопического ультразвукового исследования (эндоУЗИ). Согласно последним рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации (2018), основой фармакотерапии этой группы заболеваний являются спазмолитики и урсодезоксихолевая кислота (УДХК).

Ключевые слова: билиарная боль, функциональное расстройство желчного пузыря, функциональное расстройство сфинктера Одди, спазмолитик, урсодезоксихолевая кислота

Для цитирования: Дичева Д.Т., Гончаренко А.Ю., Заборовский А.В., Привезенцев Д.В., Андреев Д.Н. Функциональные заболевания билиарной системы: современные критерии диагностики и принципы фармакотерапии. *Медицинский совет.* 2020;(11):116–123. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-116-123.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Functional disorders of the biliary tract: modern diagnostic criteria and principles of pharmacotherapy

Diana T. Dicheva¹, ORCID: 0000-0001-9224-7382, e-mail: di.di4eva@yandex.ru
Aleksandra Yu. Goncharenko¹, ORCID: 0000-0002-5483-9325, e-mail: vintikdoctor@bk.ru
Andrew V. Zaborovsky¹, ORCID: 0000-0002-7923-9916, e-mail: azabor@mail.ru
Dmitry V. Privezentsev², ORCID: 0000-0003-4263-0281, e-mail: nikbellik@yandex.ru
Dmitry N. Andreev¹, ORCID: 0000-0002-4007-7112, e-mail: dna-mit8@mail.ru

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 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

The review article presents current data on functional disorders of the biliary system, taking into account the latest recommendations of experts of the Rome Foundation (Rome Criteria IV, 2016) and the Russian Gastroenterological Association (specialized clinical recommendations, 2018). According to modern concepts, biliary dysfunction is a group of functional disorders of the biliary system caused by motor disorders and increased visceral sensitivity. According to the literature data, the

prevalence of functional disorders of GB and OS is 10-15%, and violation of OS function is revealed in 30-40% of patients who underwent cholecystectomy (CE). The presence of biliary pain is an obligatory condition in the diagnosis of functional disorders of GB and OS. Bilirubin and serum transaminases (AST, ALT) levels may increase in biochemical blood analysis in patients with functional OS disorder of biliary type, and pancreatic amylase and lipase in case of functional OS disorder of pancreatic type. Ultrasound examination of abdominal organs is considered to be the priority among instrumental methods. This technique allows to exclude organic lesions of both the GB and visualized ducts, and adjacent organs (GSD, biliary tract, liver and pancreas neoplasms). Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) is used as a clarifying method, which allows to visualize the state of biliary ducts throughout. Ultrasonic cholecystography is used to assess the contractile activity of the GB. When duct dilation is detected and/or when liver/pancreatic enzyme levels are elevated in the absence of changes according to MRCP data, it is reasonable to perform an endoscopic ultrasound examination. According to the latest recommendations of the Russian Gastroenterological Association (2018), the foundation of pharmacotherapy for this group of diseases are antispasmodics and ursodeoxycholic acid (UDCA).

Keywords: biliary pain, gallbladder functional disorder, Oddi sphincter functional disorder, antispasmodic, ursodeoxycholic acid

For citation: Dicheva D.T., Goncharenko A.Yu., Zaborovskiy A.V., Privezentsev D.V., Andreev D.N. Functional disorders of the biliary tract: modern diagnostic criteria and principles of pharmacotherapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(11):116–123. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-116-123.

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

ВВЕДЕНИЕ

Функциональные заболевания желчного пузыря (ЖП) и сфинктера Одди (СО) достаточно распространены в популяции и являются крайне актуальной проблемой современной клинической медицины и, в частности, гастроэнтерологии [1, 2]. Данная группа патологий не представляет непосредственной угрозы для жизни пациентов, однако в значительной мере снижает ее качество [1]. Помимо этого, перманентное прогрессирующее течение функциональных заболеваний ЖП и СО постепенно ведет к развитию органической патологии, включая хронический холецистит с последующим развитием желчно-каменной болезни (ЖКБ) (рис. 1) [3, 4]. Вышеперечисленные факты, которые иллюстрируются клинической практикой, актуализируют целесообразность своевременной диагностики этой группы заболеваний и выбора оптимальной схемы фармакотерапии.

Согласно современным представлениям, дисфункция желчевыводящих путей представляет собой группу функциональных расстройств билиарной системы, обусловленных нарушениями моторики и повышением висцеральной чувствительности [5]. Согласно Римским критериям IV пересмотра (2016) выделяют следующие нозологические единицы функциональных расстройств билиарной системы [6]:

- E1. Билиарная боль.
 - E1a. Функциональное расстройство желчного пузыря.
 - E1b. Функциональное расстройство сфинктера Одди билиарного типа.
- E2. Функциональное расстройство сфинктера Одди панкреатического типа.

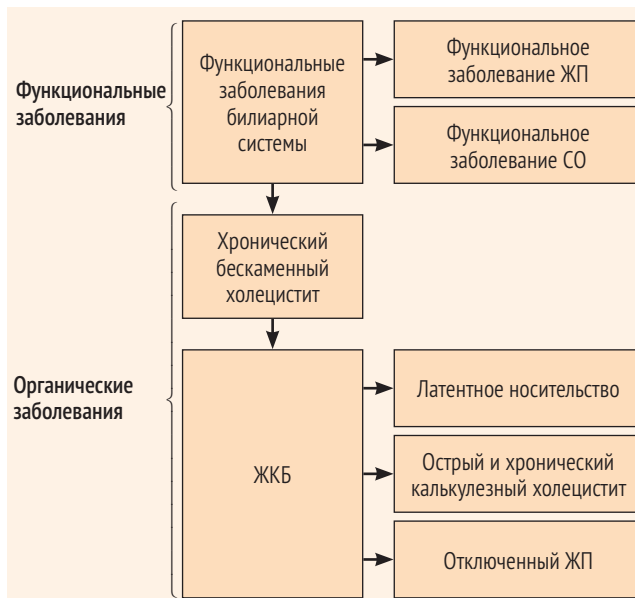
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Согласно литературным данным, распространенность функциональных заболеваний ЖП и СО составляет 10–15% [2]. Однако это весьма приблизительная оценка,

так как объективизировать истинную эпидемиологическую картину этой группы патологий крайне затруднительно. По данным Минздрава РФ, общая распространенность болезней желчевыводящих путей среди взрослого населения России за 2010–2011 г. насчитывала 1800 случаев на 100 тыс. населения, а заболеваемость – 260 случаев на 100 тыс. [5]. Исходя из того, что ЖКБ и функциональные заболевания ЖП и СО – наиболее часто встречающиеся в клинической практике заболевания билиарной системы, а функциональные расстройства диагностируют в 2 раза чаще, чем ЖКБ, то их частоту среди взрослого населения можно оценить как 1000 случаев на 100 тыс. населения [5].

● **Рисунок 1.** Прогрессирование функциональной билиарной патологии в органическую

● **Figure 1.** Progression of functional biliary pathology into organic biliary pathology



Рассматриваемые функциональные расстройства чаще диагностируются у женщин, что можно объяснить влиянием эстрогенов на литогенность желчи и моторику желчевыводящих путей, а также более частой обращаемостью за медицинской помощью [2, 5, 7].

По литературным данным, нарушение функции СО выявляется у 30–40% пациентов, перенесших холецистэктомию (ХЭ) [8, 9]. Исходя из того, что распространенность ХЭ составляет 1 случай на 500–700 человек в год, частота развития дисфункции СО может достигать приблизительно 7–10 случаев на 100 тыс. населения в год [3]. Практикующими врачами часто выставляется диагноз «постхолецистэктомический синдром», однако в основе указанного синдрома в большинстве случаев лежит нарушение функции СО, что делает целесообразным использование диагноза «функциональное расстройство сфинктера Одди». При проведении манометрии дисфункция СО выявляется у трети обследованных пациентов, в то время как клинические проявления после операции выявляются у 1–5% обследованных [10, 11]. По мере увеличения послеоперационного анамнеза растет количество пациентов, имеющих клинику дисфункции СО, что обусловлено рядом факторов, одними из которых являются повышение объемной нагрузки на общий желчный проток и СО, интраоперационное повреждение нервных путей, а также сохраняющаяся повышенная литогенность желчи [2, 3].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Наличие билиарной боли является обязательным условием в постановке диагноза функциональных заболеваний ЖП и СО [2, 5, 6]. Согласно Римским критериям IV пересмотра, для билиарной боли характерны следующие критерии [6]:

- основные критерии:
 - Эпизоды боли в эпигастральной области/правом подреберье, включая все признаки:
 - длительность ≥ 30 мин, стойкая,
 - рецидивирует с разными интервалами (не ежедневно),
 - нарушает активность пациента и/или требует обращения за неотложной медицинской помощью,
 - отсутствие явной связи ($<20\%$) с моторикой кишечника,

– отсутствие существенного ($<20\%$) облегчения при изменении положения тела или приеме антацидов/антисекреторных средств;

- поддерживающие критерии:
 - боль сопровождается тошнотой, рвотой,
 - иррадирует в спину, правую подлопаточную область,
 - заставляет пробуждаться ото сна.

Такие клинические проявления, как озноб, лихорадка, а также желтуха нехарактерны для функциональной дисфункции и свидетельствуют об органической патологии [5, 12].

ДИАГНОСТИКА

Диагностика функциональных заболеваний ЖП и СО базируется на совокупности данных клинической картины, а также результатов лабораторных и инструментальных исследований (табл.) [6].

В биохимическом анализе крови у пациентов с функциональным расстройством СО билиарного типа могут повышаться уровни билирубина и сывороточных трансаминаз (АСТ, АЛТ), а при функциональном расстройстве СО панкреатического типа – панкреатическая амилаза и липаза [6]. Для функционального заболевания ЖП изменение уровней печеночных ферментов после болевого эпизода не является характерным [2].

Среди инструментальных методов первоочередным считается ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. Данная методика позволяет исключить органические поражения как самого ЖП и визуализируемых протоков, так и соседних органов (ЖКБ, новообразования желчных путей, печени, поджелудочной железы) [10]. После приступа боли возможно преходящее расширение желчного протока (более 7–8 мм) или протока ПЖ (более 3,5 мм в головке), но при условии наличия других признаков функционального расстройства [5]. Постоянное расширение общего желчного протока (до 8 мм) при отсутствии симптомов механической обструкции у пациентов после ХЭ можно расценивать в качестве адаптивных изменений. Несомненными преимуществами УЗИ являются неинвазивность и доступность в широкой клинической практике, отсутствие лучевой нагрузки, относительная недороговизна иссле-

● **Таблица.** Диагностические критерии функциональных заболеваний ЖП и СО [6]

● **Table.** Diagnostic criteria of functional disorders of GB and OS [6]

Дискинезия (дисфункция, функциональное расстройство) ЖП	Дискинезия билиарной порции СО	Дискинезия панкреатической порции СО
• Характерная билиарная боль; • отсутствие камней/сладжа и других структурных изменений ЖП по данным УЗИ; • дополнительные подтверждающие признаки: снижение фракции опорожнения ЖП ($<40\%$) по данным УЗ-холецистографии или билиосцинтиграфии; нормальная активность печеночных ферментов, амилазы/липазы и уровень прямого билирубина в крови	• Характерная билиарная боль; • повышение активности печеночных ферментов или расширение желчного протока; • отсутствие камней и других структурных изменений ЖП; • дополнительные подтверждающие признаки: нормальная активность амилазы/липазы, характерные изменения по данным билиосцинтиграфии и манометрии СО	• Атаки панкреатита в анамнезе (характерная панкреатическая боль, активность амилазы/липазы в крови выше 3 норм, признаки острого панкреатита по данным визуализации); • исключение других причин развития панкреатита; • отсутствие изменений по данным эндоУЗИ; • дополнительный подтверждающий признак: характерные изменения по данным манометрии СО.

дования [13]. Однако диагностические возможности УЗИ могут быть ограничены у пациентов с избыточной массой тела или метеоризмом, что в существенной мере может препятствовать исследованию. Помимо этого, при УЗИ хорошо визуализируются внутрипеченочные желчные протоки, особенно при увеличении их диаметра, в то время как нерасширенный общий желчный проток визуализируется фрагментарно.

В качестве уточняющего метода применяется магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), которая позволяет визуализировать состояние билиарных протоков на всем протяжении [14]. Особенно информативна эта методика для исключения холедохолитиаза, опухолей и др. органических заболеваний в тех ситуациях, когда билиарная боль сочетается с расширением протоков и/или повышением уровня ферментов печеночных/поджелудочной железы [5]. Проведение данного исследования показано при рецидивировании болевого синдрома после ХЭ. При функциональном заболевании ЖП патологических изменений при МРХПГ не выявляется, тогда как при дисфункции СО может определяться только переходящее расширение билиарного или панкреатического протока после болевого эпизода [2]. Метод достаточно точен (90–95%), однако имеет ограниченную диагностическую ценность при выявлении камней размером менее 3 мм [5]. К недостаткам МРХПГ относят необходимость задержки дыхания и длительного обездвиженного положения больного во время исследования, что может осложнять выполнение процедуры у пациентов с патологией дыхательной или опорно-двигательной системы [13].

УЗ-холецистография используется для оценки сократительной активности ЖП. Для этого измеряется объем ЖП натощак и после приема *per os* стимулятора сокращения [5]. Билисцинтиграфия используется для оценки параметров накопления и выведения желчи [15, 16]. Для определения функционального расстройства СО можно использовать эмпирическую сцинтиграфическую шкалу для проведения количественной оценки пассажа желчи [16]. Хотя билисцинтиграфия является более информативным методом, нежели УЗ-холецистография, распространение ее в рутинной практике невелико из-за высокой стоимости исследования, необходимости наличия специальной радиоизотопной гамма-камеры [13].

Помимо вышеперечисленных методов, для исключения органической патологии выполняется ЭГДС с обязательным осмотром двенадцатиперстной кишки (ДПК) и большого дуоденального сосочка. Данный метод инструментальной диагностики позволяет выявить обострение язвенной болезни, периапулярные дивертикулы, поражения большого сосочка ДПК (папиллит, опухолевые поражения большого дуоденального сосочка, инфильтрацию стенки ДПК) [5].

При обнаружении расширения протоков и/или при повышении уровней печеночных/панкреатических ферментов в отсутствии изменений по данным МРХПГ целесообразно проведение эндоскопического ультразвукового исследования (эндоУЗИ) [2, 5]. Согласно современным

рекомендациям, эндоУЗИ рассматривается как наиболее чувствительная методика для диагностики опухолевого и фиброзного стеноза большого сосочка, микрохолелитиаза, фиброза поджелудочной железы, ранних стадий хронического панкреатита [17]. При функциональном расстройстве СО при эндоУЗИ может диагностироваться переходящее расширение желчевыводящих протоков. Стоит отметить, что в рутинной практике нашей страны данное исследование мало распространено в силу отсутствия инструментальной обеспеченности лечебных учреждений [13].

В качестве дополнительного инструментального исследования нередко применяется эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ), позволяющая лучше визуализировать ампулу Фатерова сосочка, а также дистальные отделы желчевыводящих путей по сравнению с УЗИ ОБП и МРХПГ [17]. Тем не менее, согласно современным рекомендациям, ЭРХПГ целесообразно проводить только в рамках планируемого эндоскопического лечебного вмешательства из-за высокого риска развития осложнений (до 10%, при поражении СО – до 30%) [5]. На сегодняшний день в клинической практике манометрия применяется крайне редко вследствие своей инвазивности и, соответственно, высокого риска осложнений, так как для ее проведения требуется эндоскопическое канюлирование и контрастирование протоков [13].

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Своевременная диагностика и лечение функциональных расстройств ЖП и СО позволяет не только улучшить текущее качество жизни пациентов, но и прекратить прогрессирование процесса в органическую патологию (хронический бескаменный холецистит, ЖКБ) [2, 3]. Согласно последним рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации (2018), основой фармакотерапии этой группы заболеваний, позволяющей достичь вышеуказанной цели, являются спазмолитики и урсодезокси-холевая кислота (УДХК) (*рис. 2*) [5].

В связи с наличием билиарной боли ключевую роль в лечении функциональных расстройств ЖП и СО играют спазмолитические средства. При этом в рамках клинической практики целесообразно применять спазмолитические препараты с максимальной селективностью действия для уменьшения риска развития побочных явлений [5, 8]. К таким препаратам относятся гиосцина бутилбромид, мебеверин, тримебутин и алверина цитрат с симетиконом [2, 18]. При дисфункции ЖП точкой приложения спазмолитиков служит как сфинктер пузырного протока, так и сама мышечная стенка ЖП, а в случае дисфункции СО – мышечные компоненты сфинктерного аппарата [2]. Применение спазмолитиков рекомендуется Российской гастроэнтерологической ассоциацией в рамках курсового лечения (уровень доказательности В) [5].

Применение УДХК в рамках фармакотерапии функциональных расстройств ЖП и СО позволяет мультитаргетно

решить сразу несколько проблем, связанных с этой нозологической группой [2, 13]. Действительно, УДХК можно считать одним из базисных средств для лечения функциональных заболеваний билиарной системы за счет следующих эффектов [2, 3, 5]:

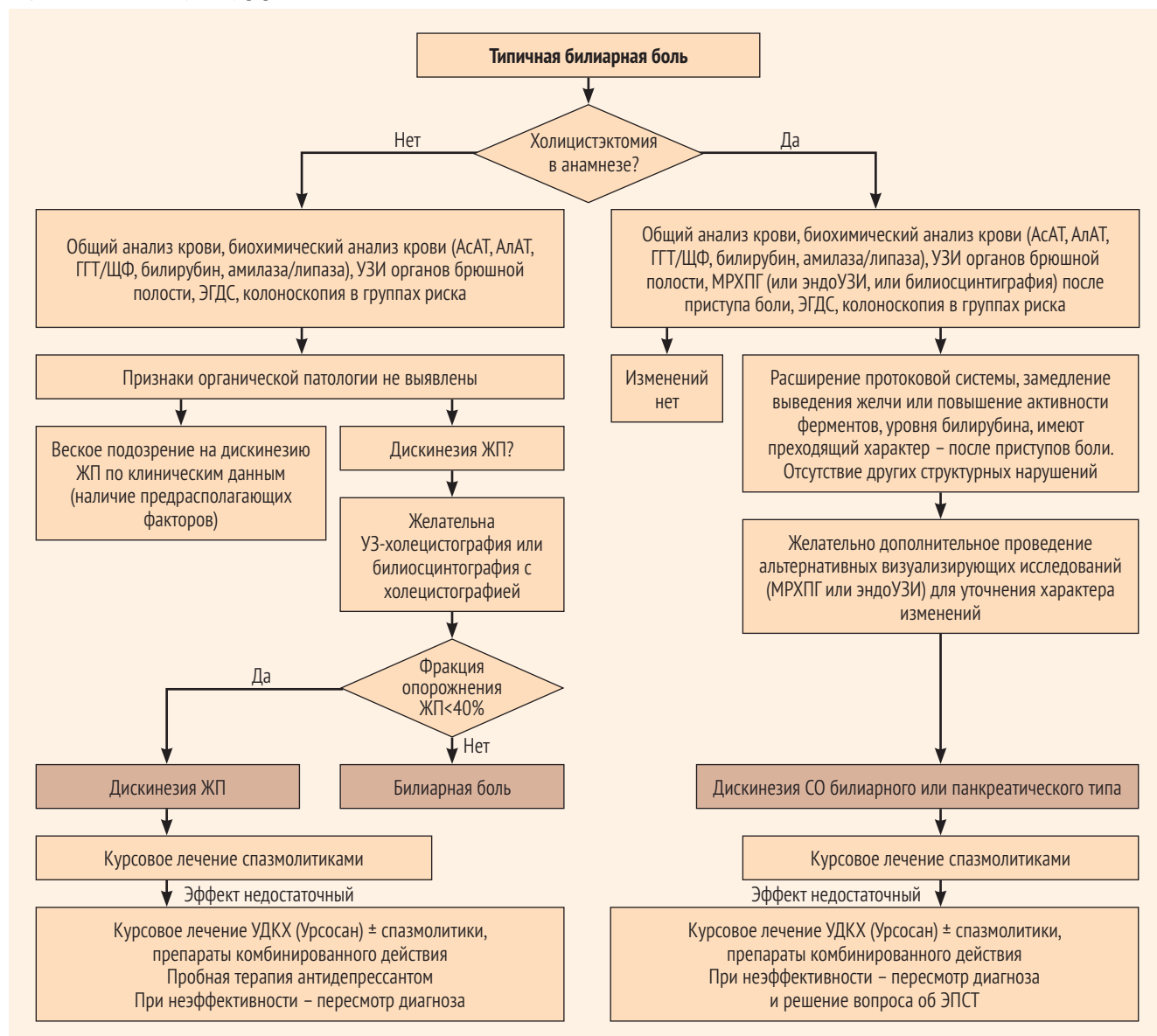
- стимуляция гепатобилиарной секреции;
- снижение литогенности желчи;
- холеретическое действие;
- противовоспалительное действие по отношению к слизистой и мышечному слою желчевыводящих путей (снижение инфильтрации иммунокомпетентными клетками, редукция активности циклооксигеназы 2-го типа);
- протекторный эффект по отношению к гепатоцитам и холангиоцитам в защите от цитотоксического влияния гидрофобных желчных кислот.

Важно отметить, что в генезе билиарной боли у лиц, перенесших ХЭ, одну из ключевых ролей занимает микролитиаз, требующий разрешения [2]. В рандомизированном перекрестном исследовании N. Okoro et al. (2008) у лиц с верифицированным микролитиазом было показано, что применение УДХК в течение 6 мес. приводило к значительному уменьшению болевого синдрома в сравнении с группой контроля [19]. При этом после завершения лечения в течение 29-месячного периода наблюдения все пациенты, за исключением одного, не испытывали признаков билиарной боли [19]. Результаты этого исследования особенно актуализируют применение УДХК у лиц с функциональными заболеваниями СО после ХЭ.

Применение УДХК у пациентов с функциональными заболеваниями ЖП и СО отвечает цели превенции транс-

● **Рисунок 2.** Алгоритм ведения пациентов с дисфункциональными заболеваниями ЖП и СО, предложенный Российской гастроэнтерологической ассоциацией (2018) [5]

● **Figure 2.** Algorithm of management of patients with dysfunctional disorders of GB and OS, proposed by Russian Gastroenterological Association (2018) [5]



формации этих заболеваний в органические. В частности, УДХК способствует регрессу воспалительного компонента, проявляющегося инфильтрацией мышечного слоя ЖП гранулоцитами, мононуклеарными и тучными клетками. Так, в сравнительном исследовании S. Carotti et al. (2010) на популяции пациентов с ЖКБ было показано, что у лиц, принимавших УДХК, отмечались более низкие показатели инфильтрации мышечного слоя ЖП иммунокомпетентными клетками, а также более низкая экспрессия циклооксигеназы 2-го типа (маркер воспаления) по сравнению с пациентами группы контроля [20]. Более того, в рамках концепции снижения риска трансформации функциональных заболеваний в органические важно отметить, что прием УДХК способствует регрессу риска камнеобразования. Достаточно иллюстративным являются результаты недавнего метаанализа D.E. Magoulitis et al. (2017), в котором было показано, что использование УДХК у лиц высокого риска камнеобразования (пациенты, перенесшие бариатрические операции) значимо профилактировало этот процесс (ОШ: 0,25; 95% ДИ: 0,17–0,38; $p < 0,00001$) [21].

В исследованиях, проведенных с помощью динамической сонографии профессором А.А. Ильченко и соавт., продемонстрировано, что на фоне приема Урсосана уже ко второй неделе лечения не только при билиарных дисфункциях, но и при билиарном сладже и холецистолитиазе улучшается холерез (увеличение объема желчного пузыря) и сократительная функция желчного пузыря (увеличение фракции выброса). Авторы рекомендуют использовать курсовое назначение Урсосана от 2 нед. до 2 мес. в суточной дозе 10 мг/кг при первичных и вторичных гипокинезиях желчного пузыря в сочетании с билиарным сладжем, повышением уровня АЛТ, АСТ, ЩФ и ГГТП [22].

Таким образом, курсовой прием УДХК у пациентов с функциональными заболеваниями ЖП и СО способствует уменьшению литогенности желчи (разрешению микрохолелитиаза) и превенции трансформации этих заболеваний в органические. Важным представляется тот факт, что клиническое течение функциональных заболеваний билиарной системы характеризуется частым рецидивированием. В силу этого целесообразно использовать повторные курсы терапии УДХК (Урсосан)

(2 или 3 раза в год). Такая тактика позволит профилактировать очередное обострение за счет нормализации вязкости желчи и улучшения сократительной активности билиарной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременная диагностика и лечение функциональных заболеваний ЖП и СО является чрезвычайно актуальной задачей современной гастроэнтерологии, так как эта группа патологий поражает преимущественно лиц трудоспособного возраста. Наличие билиарной боли является обязательным условием в постановке диагноза функциональных заболеваний ЖП и СО. В биохимическом анализе крови у пациентов с функциональным расстройством СО билиарного типа могут повышаться уровни билирубина и сывороточных трансаминаз (АСТ, АЛТ), а при функциональном расстройстве СО панкреатического типа – панкреатическая амилаза и липаза. Среди инструментальных методов первоочередным считается ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. Данная методика позволяет исключить органические поражения как самого ЖП и визуализируемых протоков, так и соседних органов (ЖКБ, новообразования желчных путей, печени, поджелудочной железы). В качестве уточняющего метода применяется магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), которая позволяет визуализировать состояние билиарных протоков на всем протяжении. УЗ-холецистография используется для оценки сократительной активности ЖП. При обнаружении расширения протоков и/или при повышении уровней печеночных/панкреатических ферментов в отсутствии изменений по данным МРХПГ целесообразно проведение эндоскопического ультразвукового исследования (эндоУЗИ). Комплексное назначение спазмолитика и УДХК позволяет эффективно купировать билиарную боль, а продолжение приема УДХК в качестве монотерапии способствует уменьшению литогенности желчи и превенции трансформации этих заболеваний в органические.



Поступила/Received: 30.03.2020

Поступила после рецензирования/Revised: 14.04.2020

Принята в печать/Accepted: 17.04.2020

Список литературы

1. Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С., Маев И.В., Ивашкин В.Т. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(1):4–11. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-4-11.
2. Маев И.В., Дичева Д.Т., Попова М.Г., Андреев Д.Н., Маевская Е.А. *Дискинезия желчевыводящих путей*. М.; 2019. 29 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37222234>.
3. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А. *Билиарные дискинезии*. М.; 2019.
4. Cafasso D.E., Smith R.R. Symptomatic cholelithiasis and functional disorders of the biliary tract. *Surg Clin North Am*. 2014;94(2):233–256. doi: 10.1016/j.suc.2013.12.001.
5. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Трухманов А.С. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(3):63–80. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80.
6. Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazziari E.S. Rome IV. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1420–1429.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.033.
7. Abdelhamid M.O., Thiels C.A., Bingener J. Is functional gallbladder disease truly increasing? Results from the Rochester Epidemiology Project. *Am J Surg*. 2018;216(5):932–934. doi: 10.1016/j.amjsurg.2018.04.001.
8. Полунина Т.Е. Дискинезия желчевыводящих путей. Римский консенсус IV. *Терапия*. 2017;6(16). Режим доступа: <http://cholestazu.net/upload/Polunina.pdf>.
9. Behar J., Corazziari E., Guelrud M., Hogan W., Sherman S., Tooouli J. Functional gallbladder and sphincter of oddi disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1498–1509. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.063.

10. Wilkins T., Agabin E., Varghese J., Talukder A. Gallbladder Dysfunction: Cholecystitis, Cholelithiasis, Cholangitis, and Biliary Dyskinesia. *Prim Care*. 2017;44(4):575–597. doi: 10.1016/j.pop.2017.07.002.
11. Vassiliou M.C., Laycock W.S. Biliary dyskinesia. *Surg Clin N Am*. 2008;88(6):1253–1272. doi: 10.1016/j.suc.2008.07.004.
12. Petersen B.T. An evidence-based review of sphincter of Oddi dysfunction: part I, presentations with "objective," biliary findings (types I and II). *Gastrointest Endosc*. 2004;59(4):525–534. doi: 10.1016/s0016-5107(04)00012-4.
13. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Бектемирова Л.Г. Синдром желтухи в клинической практике. М.: Прима принт; 2017. 48 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29878009>.
14. Pereira S.P., Gillams A., Sgouros S.N., Webster G.J.M., Hatfield A.R.W. et al. Prospective comparison of secretin-stimulated magnetic resonance cholangiopancreatography with manometry in the diagnosis of sphincter of Oddi dysfunction types II and III. *Gut*. 2007;56(6):809–813. doi: 10.1136/gut.2006.099267.
15. Sostre S., Kallou A.N., Spiegler E.J., Camargo E.E., Wagner H.N. Jr. A noninvasive test of sphincter of Oddi dysfunction in postcholecystectomy patients: the scintigraphic score. *J Nucl Med*. 1992;33(6):1216–1222. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1597742>.
16. Craig A.G., Peter D., Saccone G.T., Zeising P., Wychelrley A., Tooouli J. Scintigraphy versus manometry in patients with suspected biliary sphincter of Oddi dysfunction. *Gut*. 2003;52(3):352–357. doi: 10.1136/gut.52.3.352.
17. Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J. (eds.). *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2015. Available at: <https://www.pdfdrive.com/sleisenger-and-fordtran-gastrointestinal-and-liver-disease-2-volume-set-pathophysiology-diagnosis-management-d175286385.html>.
18. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Цуканов В.В., Еремина Е.Ю., Андреев Д.Н., Абдулхаков С.Р. и соавт. Результаты проспективной наблюдательной программы «ОДИССЕЙ»: эффективность мебеверина у пациентов с постхолецистэктомическими спазмами. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):40–47. doi: 10.26442/terarkh201890840-47.
19. Okoro N., Patel A., Goldstein M., Narahari N., Cai Q. Ursodeoxycholic acid treatment for patients with postcholecystectomy pain and bile microlithiasis. *Gastrointest Endosc*. 2008;68(1):69–74. doi: 10.1016/j.gie.2007.09.046.
20. Carotti S., Guarino M.P., Cicala M., Alloni R., Sergeto F., Rabitti C., Morini S. Effect of ursodeoxycholic acid on inflammatory infiltrate in gallbladder muscle of cholesterol gallstone patients. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(8):866–e232. doi: 10.1111/j.1365-2982.2010.01510.x.
21. Magouliotis D.E., Tasiopoulou V.S., Svokos A.A., Svokos K.A., Chatedaki C., Sioka E., Zacharoulis D. Ursodeoxycholic Acid in the Prevention of Gallstone Formation After Bariatric Surgery: an Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg*. 2017;27(11):3021–3030. doi: 10.1007/s11695-017-2924-y.
22. Ильченко А.А. Обоснование применения урсodeоксихолевой кислоты при функциональных нарушениях билиарного тракта. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;(9):108–112. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/obosnovanie-primeneniya-ursodeoksiholevoy-kisloty-pri-funktsionalnyh-narusheniyah-biliarnogo-trakta/viewer>.

References

1. Andreyev D.N., Zaborovsky A.V., Trukhmanov A.S., Mayev I.V., Ivashkin V.T. Evaluation of the functional gastrointestinal diseases concept from standpoints of Rome IV (2016) diagnostic criteria (review). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):4–11. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-4-11.
2. Маев И.В., Дичева Д.Т., Попова М.Г., Андреев Д.Н., Маевская Е.А. *Biliary tract dyskinesia*. Moscow; 2019. 29 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37222234>.
3. Yakovenko E.P., Agafonova N.A. *Biliary dyskinesia*. Moscow; 2019. (In Russ.)
4. Cafasso D.E., Smith R.R. Symptomatic cholelithiasis and functional disorders of the biliary tract. *Surg Clin North Am*. 2014;94(2):233–256. doi: 10.1016/j.suc.2013.12.001.
5. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Shuppekova Y.O., Baranskaya Y.K., Okhlobystin A.V., Trukhmanov A.S. et al. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(3):63–80. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80.
6. Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazzari E.S. Rome IV. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1420–1429.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.033.
7. Abdelhamid M.O., Thiels C.A., Bingener J. Is functional gallbladder disease truly increasing? Results from the Rochester Epidemiology Project. *Am J Surg*. 2018;216(5):932–934. doi: 10.1016/j.amjsurg.2018.04.001.
8. Polunina T.E. Biliary dysfunction. Rome consensus IV. *Terapiya = Therapy*. 2017;6(16). (In Russ.) Available at: <http://cholestazu.net/upload/Polunina.pdf>.
9. Behar J., Corazzari E., Guelrud M., Hogan W., Sherman S., Tooouli J. Functional gallbladder and sphincter of oddi disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1498–1509. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.063.
10. Wilkins T., Agabin E., Varghese J., Talukder A. Gallbladder Dysfunction: Cholecystitis, Cholelithiasis, Cholangitis, and Biliary Dyskinesia. *Prim Care*. 2017;44(4):575–597. doi: 10.1016/j.pop.2017.07.002.
11. Vassiliou M.C., Laycock W.S. Biliary dyskinesia. *Surg Clin N Am*. 2008;88(6):1253–1272. doi: 10.1016/j.suc.2008.07.004.
12. Petersen B.T. An evidence-based review of sphincter of Oddi dysfunction: part I, presentations with "objective," biliary findings (types I and II). *Gastrointest Endosc*. 2004;59(4):525–534. doi: 10.1016/s0016-5107(04)00012-4.
13. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Бектемирова Л.Г. *Jaundice syndrome in clinical practice*. Moscow: Prima print; 2017. 48 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29878009>.
14. Pereira S.P., Gillams A., Sgouros S.N., Webster G.J.M., Hatfield A.R.W. et al. Prospective comparison of secretin-stimulated magnetic resonance cholangiopancreatography with manometry in the diagnosis of sphincter of Oddi dysfunction types II and III. *Gut*. 2007;56(6):809–813. doi: 10.1136/gut.2006.099267.
15. Sostre S., Kallou A.N., Spiegler E.J., Camargo E.E., Wagner H.N. Jr. A noninvasive test of sphincter of Oddi dysfunction in postcholecystectomy patients: the scintigraphic score. *J Nucl Med*. 1992;33(6):1216–1222. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1597742>.
16. Craig A.G., Peter D., Saccone G.T., Zeising P., Wychelrley A., Tooouli J. Scintigraphy versus manometry in patients with suspected biliary sphincter of Oddi dysfunction. *Gut*. 2003;52(3):352–357. doi: 10.1136/gut.52.3.352.
17. Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J. (eds.). *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2015. Available at: <https://www.pdfdrive.com/sleisenger-and-fordtran-gastrointestinal-and-liver-disease-2-volume-set-pathophysiology-diagnosis-management-d175286385.html>.
18. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Цуканов В.В., Еремина Е.Ю., Андреев Д.Н., Абдулхаков С.Р. et al. Effectiveness of Mebeverine in patients with postcholecystectomy gastrointestinal spasm: results of prospective observational program "Odyssey". *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2018;90(8):40–47. (In Russ.) doi: 10.26442/terarkh201890840-47.
19. Okoro N., Patel A., Goldstein M., Narahari N., Cai Q. Ursodeoxycholic acid treatment for patients with postcholecystectomy pain and bile microlithiasis. *Gastrointest Endosc*. 2008;68(1):69–74. doi: 10.1016/j.gie.2007.09.046.
20. Carotti S., Guarino M.P., Cicala M., Alloni R., Sergeto F., Rabitti C., Morini S. Effect of ursodeoxycholic acid on inflammatory infiltrate in gallbladder muscle of cholesterol gallstone patients. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(8):866–e232. doi: 10.1111/j.1365-2982.2010.01510.x.
21. Magouliotis D.E., Tasiopoulou V.S., Svokos A.A., Svokos K.A., Chatedaki C., Sioka E., Zacharoulis D. Ursodeoxycholic Acid in the Prevention of Gallstone Formation After Bariatric Surgery: an Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg*. 2017;27(11):3021–3030. doi: 10.1007/s11695-017-2924-y.
22. Ilchenko A.A. Justification of ursodeoxycholic acid application in biliary tract functional disorders. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental & Clinical Gastroenterology*. 2011;(9):108–112. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/obosnovanie-primeneniya-ursodeoksiholevoy-kisloty-pri-funktsionalnyh-narusheniyah-biliarnogo-trakta/viewer>.

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

Гончаренко Александра Юрьевна, 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: vintikdoctor@bk.ru

Заборовский Андрей Владимирович, д.м.н., заведующий кафедрой фармакологии, 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: azabor@mail.ru

Привезенцев Дмитрий Валерьевич, гастроэнтеролог, врач отделения ультразвуковой диагностики, Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел Российской Федерации»; 123060, Россия, Москва, ул. Народного Ополчения, 35; e-mail: nikbellik@yandex.ru

Андреев Дмитрий Николаевич, 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; Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: dna-mit8@mail.ru

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 "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; e-mail: di.di4eva@yandex.ru

Aleksandra Yu. Goncharenko, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Federal State Budgetary Educational Institution of the 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; e-mail: vintikdoctor@bk.ru

Andrew V. Zaborovsky, Dr. of Sci. (Med.), head of the Department of Pharmacology, Federal State Budgetary Educational Institution of the 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; e-mail: azabor@mail.ru

Dmitry V. Privezentsev, gastroenterologist, physician of the Department of Ultrasonic Diagnostics, Federal State Health Institution "Main Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation"; 35, Narodnogo Opolcheniya St., Moscow, 123060, Federal State Budgetary Educational Institution of the 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; e-mail: dna-mit8@mail.ru

Гипотиреоз: лекция для врачей первичного звена

Е.А. Панфилова✉, ORCID: 0000-0003-2770-1205, e-mail: e4erepanova@gmail.com

М.П. Исаева, ORCID: 0000-0002-9963-6783, e-mail: impdoctorx@gmail.com

Е.А. Трошина, ORCID: 0000-0002-8520-8702, e-mail: troshina@inbox.ru

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Резюме

Распространенность гипотиреоза в популяции велика. Частота манифестного гипотиреоза в мире, по разным данным, составляет 0,2–2,0%, субклинического — до 10% у женщин и до 3% у мужчин, а у лиц старшей возрастной группы (старше 70 лет) достигает 14%, при этом большинство случаев гипотиреоза приходится на первичный гипотиреоз. Таким образом, врач любой специальности в своей практике имеет вероятность встретить пациента с гипотиреозом как с установленным диагнозом или столкнуться с необходимостью проведения дифференциальной диагностики различных патологических состояний с гипотиреозом. В статье представлена классификация гипотиреоза, основанная на этиологических аспектах, описана клиническая картина заболевания, отдельное внимание уделено так называемым маскам гипотиреоза, что, с нашей точки зрения, может быть полезным для врача любой специальности, приведены доступные методы диагностики данного синдрома (особое внимание уделено лабораторным методам), а также цели и принципы лечения, освещена необходимость контроля лабораторных показателей в динамике на фоне лечения. Кроме того, приведены особенности коррекции гипотиреоза во время беременности, представлены особенности подбора доз препаратов в зависимости от возраста и коморбидности пациента. Отличительной особенностью и целью данной статьи, с нашей точки зрения, является ее потенциальная польза не только для врачей-эндокринологов, но и для других специалистов в области здравоохранения.

Ключевые слова: гипотиреоз, маски гипотиреоза, аутоиммунный тиреоидит, тиреотропный гормон, щитовидная железа, лечение

Для цитирования: Панфилова Е.А., Исаева М.П., Трошина Е.А. Гипотиреоз: лекция для врачей первичного звена. *Медицинский совет*. 2020;(11):124–130. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-124-130.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hypothyroidism: a lecture for primary care physicians

Elena A. Panfilova✉, ORCID: 0000-0003-2770-1205, e-mail: e4erepanova@gmail.com

Mariya P. Isaeva, ORCID: 0000-0002-9963-6783, e-mail: impdoctorx@gmail.com

Ekaterina A. Troshina, ORCID: 0000-0002-8520-8702, e-mail: troshina@inbox.ru

National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

Abstract

The prevalence of hypothyroidism in the population is high. The frequency of manifest hypothyroidism in the world, according to various data, is 0.2–2.0%, subclinical one – up to 10% for women and up to 3% for men, and in the older age group (over 70 years) reaches 14%, with the majority of cases of hypothyroidism accounted for primary hypothyroidism. Thus, a doctor of any specialty in his practice is likely to meet a patient with hypothyroidism: both with the established diagnosis, and face the need for differential diagnosis of various pathological conditions with hypothyroidism. This article presents a classification of hypothyroidism based on etiological aspects, describes the clinical picture of the disease, pays special attention to the so-called «masks» of hypothyroidism, which, in our view, can be useful for a doctor of any specialty, provides available methods for diagnosing this syndrome (special attention is paid to laboratory methods), as well as the goals and principles of treatment, highlights the need to monitor laboratory indicators in dynamics against the background of treatment. In addition, the features of correction of hypothyroidism during pregnancy are given. The article presents the peculiarities of selecting drug doses depending on the patient's age and comorbidity. The distinctive feature and the purpose of this article, from our point of view, is its potential benefits not only for endocrinologists, but also for other health professionals.

Keywords: hypothyroidism, masks of hypothyroidism, autoimmune thyroiditis, thyroid-stimulating hormone, thyroid gland, treatment

For citation: Panfilova E.A., Isaeva M.P., Troshina E.A. Hypothyroidism: a lecture for primary care physicians. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(11):124–130. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-124-130.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гипотиреоз – это клинический синдром, возникающий вследствие дефицита гормонов щитовидной железы (ЩЖ) или нарушения их биологического действия на тканевом уровне.

Гипотиреоз является одной из самых распространенных эндокринных патологий во всем мире. По данным крупного исследования NHANES-III, распространенность гипотиреоза составила 4,6% (0,3% – манифестный, 4,3% – субклинический), заболевание наиболее распространено среди женщин и лиц старшей возрастной группы [1, 2].

В группы риска развития гипотиреоза также входят женщины в послеродовом периоде, пациенты с хирургическим или лучевым методом лечения заболеваний головы и шеи в анамнезе, пациенты с аутоиммунными эндокринными патологиями, такими как сахарный диабет 1-го типа, надпочечниковая недостаточность, гипергонадотропный гипогонадизм (в рамках аутоиммунных полигланулярных синдромов), а также неэндокринными аутоиммунными заболеваниями: целиакия, витилиго, пернициозная анемия, синдром Шегрена, рассеянный склероз. Кроме того, гипотиреоз имеет большую частоту распространения у пациентов с синдромом Дауна и Шерешевского – Тернера [3].

КЛАССИФИКАЦИЯ

В основе классификации гипотиреоза лежит локализация патологического процесса в системе регуляции работы ЩЖ. Под *первичным* гипотиреозом подразумевается дефицит тиреоидных гормонов, возникающий из-за поражения/отсутствия ткани собственно ЩЖ. Основные причины разрушения или снижения функционально активной ткани железы, нарушения синтеза тиреоидных гормонов представлены в *табл. 1*.

Под *центральной* (вторичным и третичным, *гипоталамо-гипофизарным*) гипотиреозом подразумевают дефицит тиреоидных гормонов, возникший на фоне

снижения или отсутствия трофических и секреторных эффектов тиреотропного гормона (ТТГ) на ЩЖ. В рамках *центрального* гипотиреоза можно выделить понятие *третичный* гипотиреоз, возникающий в результате нарушения регуляции со стороны гипоталамуса, однако в настоящее время данное понятие не выделяют в связи с отсутствием различий в диагностике и методах лечения. Основные причины центрального гипотиреоза представлены в *табл. 1*.

Также выделяют *тканевой/транспортный/периферический* гипотиреоз, возникающий вследствие нарушения транспорта, метаболизма и действия тиреоидных гормонов (*табл. 1*). Еще одной достаточно редкой причиной является *«гипотиреоз потребления»* (поглощение тиреоидных гормонов опухолью) [4].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

При дефиците тиреоидных гормонов развиваются изменения всех без исключения органов и систем, что определяет полисистемность и многообразие клинических проявлений данной патологии. Выраженность этих изменений зависит от степени тяжести гипотиреоза.

Практикующему врачу распознать развитие гипотиреоза, основываясь только на жалобах и общем осмотре пациента, достаточно сложно в связи с неспецифичностью клинической картины данного заболевания. К симптомам гипотиреоза относятся: быстрая утомляемость, сонливость, выраженная сухость кожного покрова, выпадение волос, замедленная речь, отечность/одутловатость лица, пальцев рук, нижних конечностей, запоры, снижение памяти, охриплость голоса, депрессивное состояние, нарушение менструального цикла, бесплодие и др. Данные клинические симптомы могут присутствовать при различных, в том числе и неэндокринных заболеваниях.

К маскам гипотиреоза относятся: *гастроэнтерологические* (дискинезия желчных путей, желчекаменная болезнь, хронический гепатит), *кардиологические* (диастолическая гипертензия, дислипидемия, гидроперикард),

● **Таблица 1.** Причины гипотиреоза

● **Table 1.** Causes of hypothyroidism

Первичный гипотиреоз	Центральный гипотиреоз	Тканевой гипотиреоз
- хронический аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото); - состояние после хирургического лечения ЩЖ; - терапии ^{131}I; - транзиторный гипотиреоз при подостром, послеродовом и безболезовом тиреоидите; - врожденные аномалии ЩЖ (агенезия и дисгенезия ЩЖ). Нарушение синтеза тиреоидных гормонов: - врожденные дефекты биосинтеза гормонов ЩЖ; - тяжелый дефицит или избыток йода; - медикаментозные и токсические воздействия (тиреостатические препараты, литий, калия перхлорат, интерферон-α, интерлейкин 2, амиодарон и др.)	Разрушение или недостаток клеток, продуцирующих ТТГ и(или) тиреолиберин: - опухоли гипоталамо-гипофизарной области; - травматическое или лучевое поражение; - сосудистые нарушения; - инфекционные и инфильтративные процессы; - хронический лимфитарный гипофизит; - врожденные нарушения. Нарушение синтеза ТТГ и или тиреоглобулина: - мутации, затрагивающие синтез рецептора тиреолиберина, β-субъединица ТТГ; - медикаментозные или токсические воздействия	- генерализованная резистентность к тиреоидным гормонам; - частичная (гипофизарная) резистентность к тиреоидным гормонам; - инактивация циркулирующих T_3 и T_4 или ТТГ

респираторные (синдром ночного апноэ, плевральный выпот неясного генеза, хронический ларингит), *неврологические* (полиартрит, полисиндром), *гинекологические* (аменорея, полименорея, гиперменорея, меноррагия, дисфункциональные маточные кровотечения), *гематологические* (анемии различного генеза), *психиатрические* (депрессия, деменция) [4, 5].

У пожилых пациентов наличие запоров, резистентных к обычному лечению, кардиомиопатии, анемии неясного генеза, деменции должно быть причиной исключения гипотиреоза [6].

Неспецифичность клинической картины обуславливает долгое скитание пациентов от одного специалиста к другому, что приводит к развитию осложнений, снижает репродуктивное здоровье пациентов, качество и продолжительность их жизни.

ДИАГНОСТИКА

В связи с низкой диагностической чувствительностью симптомов, развивающихся при гипотиреозе, для установления диагноза необходима лабораторная диагностика. Врач любой специальности имеет право назначить анализ крови с определением уровня ТТГ и при отклонении полученных данных от нормы направить пациента к эндокринологу. Это обстоятельство обладает особенной ценностью в связи с тем, что более 99% гипотиреоза приходится на долю первичного, отличительной особенностью которого является повышение уровня ТТГ крови.

Лабораторная диагностика первичного, вторичного и периферического гипотиреоза имеет несколько различий. Первоначально, как было сказано выше, при подозрении на гипотиреоз рекомендовано исследовать уровень ТТГ [3, 7].

Для *первичного* гипотиреоза по механизму отрицательной обратной связи характерно повышение уровня ТТГ. Значения ТТГ крови 10 мЕд/л и более чаще характерны для *манифестного* гипотиреоза, в то время как для *субклинического* гипотиреоза преимущественно характерно повышение уровня ТТГ крови менее 10 мЕд/л. Однако приблизительно у 10% пациентов с субклиническим гипотиреозом отмечается повышение уровня ТТГ > 10 мЕд/л [8]. Таким образом, для дифференциальной диагностики первичного и вторичного гипотиреоза следует ориентироваться на уровень тиреоидных гормонов. При этом следует принимать во внимание тот факт, что показатель общего тироксина (T_4) – это комплекс биологически активного гормона и белка-транспортера, в связи с чем данный показатель зависит также от других факторов и крайне вариабелен, поэтому рекомендуется определению свободной фракции T_4 (св. T_4). Нормальный уровень св. T_4 в сочетании с повышенным уровнем ТТГ характерен для *субклинического* гипотиреоза. Сниженный уровень св. T_4 в сочетании с повышением уровня ТТГ крови свидетельствует о *манифестном* первичном гипотиреозе [4].

При вторичном гипотиреозе уровень ТТГ может быть пониженным, нормальным или даже несколько превышать референсные показатели. Уровень св. T_4 при этом будет снижен (в редких случаях низконормальным) [9].

В диагностике вторичного гипотиреоза важен правильный сбор анамнеза с акцентированием внимания на наличии оперативных вмешательств в гипоталамо-гипофизарной области, проведении лучевой терапии на гипоталамо-гипофизарной области и т.д. В связи с анатомическими особенностями гипоталамо-гипофизарной системы редко наблюдается изолированное выпадение функции ТТГ. Как правило, гипотиреоз сопровождается дефицитом других тропных гормонов аденогипофиза: АКТГ, ФСГ.

Определение уровней трийодтиронина (T_3) при гипотиреозе в большинстве случаев нецелесообразно и не проводится [10].

При первичном гипотиреозе определенное значение приобретает УЗИ ЩЖ: строго необходимым его проведение считается при наличии зоба (к примеру, существует так называемая гипертрофическая форма аутоиммунного тиреоидита) или подозрении на узловые образования, что определяется на основании данных пальпации.

При вторичном гипотиреозе во многих случаях целесообразным является назначение МРТ области турецкого седла.

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПОТИРЕОЗ

Порядка 99% всех случаев гипотиреоза у взрослых приходится на первичный приобретенный гипотиреоз, основной причиной которого является одна из самых распространенных аутоиммунных и эндокринных патологий – аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото). В основе данного заболевания лежит прогрессирующая инфильтрация паренхимы ЩЖ гемопоэтическими мононуклеарными клетками: лимфоцитами, плазматическими клетками и макрофагами, которые формируют лимфоидные фолликулы. Лимфоциты, контактируя с тиреоцитами, выделяют медиаторы, вызывающие деструкцию паренхимы ЩЖ, что приводит к снижению синтеза тиреоидных гормонов. Формированию манифестного гипотиреоза, развивающегося при максимальной деструкции паренхимы ЩЖ, предшествует фаза субклинического гипотиреоза, протекающая неопределенно долгое время и характеризующаяся наличием сохранной ткани железы на фоне инфильтрации клетками иммунной системы человека [11].

Частой ошибкой является установление диагноза «аутоиммунный тиреоидит» (АИТ) у пациентов с наличием антител (АТ) к тканям щитовидной железы без лабораторных признаков гипотиреоза. К «большим» критериям АИТ, на основании которых можно выставить данный диагноз, относится совокупность подтвержденного первичного гипотиреоза, повышенных в крови титров АТ к ткани ЩЖ (антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО) и/или антител к тиреоглобулину (АТ к ТГ)) и УЗИ-признаков аутоиммунной патологии. Основным лабораторным маркером АИТ является повышение циркулирующих АТ к ТПО, АТ к ТГ встречаются реже. По некоторым данным, титр АТ к ТПО коррелирует со степенью инфильтрации ЩЖ и сонографической гипозоногенностью, однако исследование АТ в динамике не несет диагностической значимости, так как коррекция терапии проводится на основании гормональных пока-

зателей [12]. Оценка уровня антитиреоидных АТ осуществляется однократно (в случае их повышения) для установ- ки диагноза АИТ у пациентов с подтвержденным мани- фестным или стойким субклиническим гипотиреозом [13].

Аутоиммунное поражение ЩЖ может быть изолиро- ванным, а может развиваться в рамках аутоиммунных поли- glandулярных синдромов и сочетаться с другими аутоим- мунными патологиями.

Распространенность аутоиммунного полигlandуляр- ного синдрома (АПС) 2-го типа составляет 1–2 случая на 100 000 населения в год, 3-й и 4-й типы более редки [14]. Данный синдром чаще развивается в возрасте 20–60 лет, преимущественно у женщин, и в 70–75% сопровождается развитием аутоиммунной патологии ЩЖ (хронический ауто- иммунный тиреоидит Хашимото или болезнь Грейвса) [15]. Необходимо помнить о возможности сочетания АИТ с другими состояниями в составе аутоиммунных полиглан- дулярных синдромов, так как, к примеру, надпочечнико- вая недостаточность является жизнеугрожающим компо- нентом АПС. При этом известно, что левотироксин натрия повышает метаболизм кортизола в печени, и назначение терапии тиреоидными гормонами на фоне некомпенси- рованной надпочечниковой недостаточности может при- вести к развитию аддисонического криза.

В связи с этим при наличии клинических признаков, подозрительных в отношении надпочечниковой недоста- точности, необходимо проводить исследования для исключения данного состояния до назначения терапии левотироксином натрия, и первоначально инициировать терапию глюкокортикостероидами и минералкортикои- дами с достижением компенсации надпочечниковой недостаточности [16, 17].

Ко второй по частоте распространения причине разви- тия первичного гипотиреоза относится радикальное лече- ние: перенесенное пациентом хирургическое лечение в области шеи, терапия радиоактивным йодом. При этом в случае сохранения функционирующей ткани (например, при гемитиреоидэктомии) гипотиреоз может иметь транзи- торный характер, и о стойкости процесса можно судить через 6 мес. после проведенного лечения.

Гипотиреоз может развиваться на фоне лекарственной терапии: тиреостатическая терапия (производные имидазо- ла, тироурацила), медикаментозное лечение психических расстройств, терапия амиодароном, препаратами лития, алюминия, глюкокортикостероидами. При развитии ятроген- ного гипотиреоза необходимо оценить возможность отме- ны лекарственной терапии и замены на аналогичные пре- параты, не влияющие на функцию ЩЖ. При невозможности отмены или замены проводить компенсацию гипотиреоза.

Контроль терапии первичного гипотиреоза осущест- вляется по уровню ТТГ (за исключением беременности, при которой основной показатель для контроля – уро- вень св. T_4). Значения ТТГ в общем случае (вне беремен- ности и не этапе планирования) должны располагаться в пределах референсного диапазона [17]. Исключением является гипотиреоз в исходе хирургического лечения по поводу высокодифференцированного рака ЩЖ, когда требуется супрессия ТТГ.

ВТОРИЧНЫЙ ГИПОТИРЕОЗ

Вторичный гипотиреоз – редкая форма гипотиреоза, составляющая менее 1% случаев в структуре гипотиреоза. Распространенность данной патологии в общей популя- ции составляет 1:16 000–1:20 000 [9]. Причиной дефици- та тиреоидных гормонов является недостаточная секре- ция ТТГ при отсутствии патологических изменений в ЩЖ. Причинами данного состояния являются функциональные или анатомические нарушения гипоталамо-гипофизар- ной системы, основными из которых являются аденомы гипофиза, гормонально-неактивные опухоли, вызываю- щие компрессионные поражения, аневризмы, ятрогенные поражения после хирургических или лучевых методов лечения, травмы, инфильтративные инфекционные и неинфекционные заболевания (туберкулез, гистиоцитоз и др.). Перед назначением заместительной гормональной терапии вторичного гипотиреоза, так же как и при поли- glandулярных синдромах, необходимо исключить надпо- чечниковую недостаточность и в случае обнаружения достигнуть ее компенсации. Оценка адекватности тера- пии гормонами ЩЖ при вторичном гипотиреозе прово- дится по уровню свободного T_4 утром натощак в крови. Целью лечения служит поддержание его концентрации в верхней половине референсного диапазона. При иссле- довании уровня св. T_4 взятие крови должно проводиться до приема левотироксина натрия ($L-T_4$) в этот день или, как минимум, спустя 4 ч после приема препарата [17].

ЛЕЧЕНИЕ

Основа лечения синдрома гипотиреоза – заместитель- ная терапия гормонами ЩЖ, целью которой в большинстве случаев является достижение эутиреоидного состояния. В настоящее время в мире используются синтетические тиреоидные гормоны, основной – левотироксин натрия (левовращающий изомер T_4) [18]. T_4 обладает малой био- логической активностью по сравнению с T_3 и играет роль прогормона. В периферических тканях в процессе дейоди- рования T_4 трансформируется в T_3 , в связи с чем на фоне терапии левотироксином натрия (T_4) концентрация актив- ной формы гормона (T_3) увеличивается постепенно, в течение нескольких недель, и в организм поступает необ- ходимое количество тиреоидных гормонов. Существует также лиотиронин (левовращающий изомер T_3), а также комбинированные препараты лиотиронина ($L-T_3$) и $L-T_4$. Однако в подавляющем большинстве случаев терапия $L-T_4$ является адекватной и достаточной и обеспечивает пол- ное замещение естественной функции ЩЖ. Кроме того, в РФ пролонгированные формы препаратов T_3 не зареги- стрированы, а под действием лиотиронина короткого дей- ствия уровень T_3 в крови резко повышается, при этом пациент некоторое время пребывает в состоянии медика- ментозного тиреотоксикоза, что может неблагоприятно отразиться на его состоянии и существенно увеличивает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [19]. Таким образом, при использовании монотерапии лиотиро- нином риски превышают пользу, в связи с чем в РФ в

настоящее время данная терапия не рекомендуется. У 90% пациентов с манифестным гипотиреозом эутиреоидное состояние достигается на монотерапии левотироксином натрия. Расчетная доза левотироксина натрия составляет 1,6–1,8 мкг/кг массы тела в сутки при первичном манифестном гипотиреозе, при субклиническом гипотиреозе – около 1,0–1,2 мкг/кг, в пожилом возрасте – 0,9–1,0 мкг/кг [20]. При вторичном гипотиреозе – 1,2–1,6 мкг/кг, пожилым иногда достаточно добиться увеличения дозы до 1,0–1,2 мкг/кг массы тела в сутки. У молодых пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний (в первую очередь без ишемической болезни сердца) инициировать терапию разрешается с полной заместительной дозы [21]. Пожилым пациентам, особенно страдающим сердечно-сосудистыми заболеваниями, заместительную терапию начинают с малых доз (25 мкг, а иногда и 12,5 мкг), с постепенной титрацией дозы с интервалом в 4–8 нед. [22].

При назначении заместительной терапии гормонами ЩЖ с пациентом необходимо обсудить важность приема данных препаратов строго натощак, за 30–60 мин до приема пищи, запивая небольшим количеством воды, не смешивая с другими лекарственными средствами, для достижения максимальной всасываемости препаратов. В типичном случае прием препарата рекомендуют утром до завтрака. При необходимости приема препаратов, способных влиять на всасывание левотироксина, таких как кальция карбонат, железа сульфат, алюминия гидроксид, сукральфат, рекомендуемый интервал между приемом левотироксина и указанных препаратов должен составлять около 4 ч [23]. При приеме ряда препаратов (в частности, эстрогенсодержащих) в печени увеличивается синтез тироксинсвязывающего глобулина, что приводит к увеличению доли связанной фракции тиреоидных гормонов, при этом концентрация свободных тиреоидных гормонов может уменьшаться, что может потребовать коррекции дозы левотироксина [21].

Терапия гипотиреоза в исходе хирургического лечения высокодифференцированного рака ЩЖ лишь в группах низкого риска является заместительной. В группах промежуточного и высокого рисков терапия направлена на супрессию уровня ТТГ [24].

В РФ представлены препараты левотироксина натрия нескольких производителей, наиболее распространенные препараты приведены в табл. 2.

С точки зрения возможности титрации дозы наиболее удобны препараты, выпускаемые в различных дозах в одной таблетке, что позволяет точно подобрать дозу препарата и ограничиться приемом одной таблетки в сутки, что улучшает комплаентность пациентов.

Контроль уровня ТТГ при первичном гипотиреозе целесообразно осуществлять через 2–3 мес. (не ранее чем через 6–8 нед.) после коррекции дозы или назначения препарата впервые. При первичном гипотиреозе в исходе аутоиммунного тиреоидита исследование уровня антител к ТПО и/или к тиреоглобулину в динамике нецелесообразно. При вторичном гипотиреозе оценка компенсации возможна через 6–8 нед.: исследование уровня ТТГ и св. Т₄ крови.

В подавляющем большинстве случаев эутиреоидное состояние и хорошее самочувствие наблюдается на фоне монотерапии левотироксином натрия, однако у ряда пациентов на фоне эутиреоидного состояния сохраняются жалобы, характерные для гипотиреоза. Данный факт вызвал интерес к разработке комбинированной заместительной терапии гипотиреоза. Однако сведений о преимуществе данной терапии в сравнении с монотерапией L-T₄ недостаточно. Согласно рекомендациям Европейской тиреоидной ассоциации, данная терапия может быть использована у пациентов, получающих монотерапию L-T₄, с достигнутой нормализацией уровня ТТГ и сохранением жалоб, характерных для гипотиреоза [2, 25]. Однако в РФ комбинированные препараты не зарегистрированы [19].

ГИПОТИРЕОЗ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Роль материнских тиреоидных гормонов чрезвычайно важна во внутриутробном периоде. Они оказывают основное влияние на правильную закладку основных структур головного мозга плода, влияют на формирование центральной нервной системы (ЦНС), созревание нейронов, миелинизацию, синаптогенез, а также отвечают за развитие других органов и систем будущего организма [26]. Закладка ЩЖ и ЦНС плода происходит к 3–4-й нед. внутриутробного развития. В первом триместре собственная ЩЖ плода не функционирует, в связи с чем тиреоидный статус матери играет особую роль, и именно в данный период очень важно выявлять и компенсировать гипотиреоз матери, чтобы избежать задержки развития плода. Для контроля функции ЩЖ у беременных выделяют триместр-специфические референсные интервалы уровня ТТГ, мЕд/л: в 1-м триместре это 0,1–2,5, во 2-м – 0,2–3,0, а в 3-м триместре 0,3–3,0 [27]. При выявлении гипотиреоза у беременной назначается полная заместительная доза терапии левотироксином натрия из расчета 2,3 мкг/кг. Если женщина до беременности принимала препараты гормо-

● **Таблица 2.** Препараты левотироксина натрия, представленные на территории РФ

● **Table 2.** Levothyroxine sodium agents available in the territory of the Russian Federation

Торговое название	Производство	Возможная дозировка в 1 таблетке, мкг
Л-тироксин	«Озон» (Россия)	100
Л-Тироксин-Акри®	«Химико-фармацевтический комбинат «Акрихин»» (Россия)	100
Л-Тироксин-Фармак®	«Фармак» (Украина)	25, 50, 100
Л-тироксин Берлин-Хеми	«Берлин-Хеми» (Германия)	50, 75, 100, 125, 150
Баготирокс	«Химика Монтпельер С.А.» (Аргентина)	50, 100, 150
Эутирокс	Merck Serono (Германия)	25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150

нов ЩЖ, то исходную дозу необходимо увеличить на 30–50% в связи с возрастающей потребностью по причине влияния специфических факторов, стимулирующих ЩЖ во время беременности (увеличение продукции тироксинсвязывающего глобулина, усиление экскреции йода с мочой и трансплацентарного переноса йода, дейодирование тиреоидных гормонов в плаценте) [28, 29].

В группе риска развития гипотиреоза во время беременности находятся женщины, у которых определяется повышенный уровень АТ к ТПО, в связи с чем на этапе планирования беременности перед наступлением зачатия необходимо контролировать уровень ТТГ, а также в случае наступления беременности каждые 4 нед. в первой половине беременности и хотя бы однократно в интервале между 26-й и 32-й нед. [30].

Кроме того, данная группа пациенток имеет высокий риск развития транзиторного послеродового тиреоидита и клинического гипотиреоза и требует наблюдения после родов (контроль тиреоидного статуса после родов и далее через 3 и 6 мес.).

Вывод

В настоящее время доступность лабораторной диагностики позволяет безошибочно установить диагноз «гипотиреоз». Основная сложность для практикующего врача заключается в неспецифичности симптомов гипотиреоза и обусловленной этим обстоятельством необходимостью вовремя заподозрить гипотиреоз на основании данных клинической картины. С этой целью авторы попытались изложить основополагающие моменты, касающиеся клинических проявлений гипотиреоза, диагностики и лечения. Можно заключить, что гипотиреоз, в силу неспецифических симптомов, является лабораторным диагнозом, при этом сделать первый шаг – провести первичную диагностику с определением уровня ТТГ крови – имеет возможность врач любой специальности.



Поступила / Received 04.06.2020

Поступила после рецензирования / Revised 20.06.2020

Принята в печать / Accepted 21.06.2020

Список литературы

- Aoki Y., Belin R.M., Clickner R., Jeffries R., Phillips L., Mahaffey K.R. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999–2002). *Thyroid*. 2007;17(12):1211–1223. doi: 10.1089/thy.2006.0235.
- Wiersinga W., Duntas L., Fadeyev V., Nygaard B., Vanderpump M. 2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2012;1(2):55–71. doi: 10.1159/000339444.
- Roberts C., Ladenson P. Hypothyroidism. *Lancet*. 2004;363(9411):793–803. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15696-1.
- Свириденко Н.Ю., Абрамова Н.А. Синдром гипотиреоза. В: Дедов И.И. Мельниченко Г.А. (ред.). *Эндокринология. Национальное руководство*. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 1112 с.
- Трошина Е.А., Юкина М.Ю. Синдром гипотиреоза. *Клиницист*. 2008;(1):45–49. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14310176>.
- Трошина Е.А., Юкина М.Ю. Угрожающие жизни осложнения гипотиреоза. *Справочник поликлинического врача*. 2007;(15):4–6. Режим доступа: <https://medi.ru/info/1585/>.
- Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H., Hennessey J.V., Klein I., Mechanick J.I. et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2012;22(12):1200–1235. doi: 10.1089/thy.2012.0205.
- Pearce S.H.S., Brabant G., Duntas L., Monzani F., Peeters R., Razvi S., Wemeau J.L. 2013 ETA Guidelines: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2013;2(4):215–228. doi: 10.1159/000356507.
- Persani L., Brabant G., Dattani M., Bonomi M., Feldt-Rasmussen U., Fliers E. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7(5):225–237. doi: 10.1159/000491388.
- Garber J., Cobin R., Gharib H., Hennessey J., Klein I., Mechanick J. et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocrine Practice*. 2012;18(6):988–1028. doi: 10.4158/EP12280.GL.
- Caturegli P., De Remigis, Rose N.R. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. *Autoimmunity Reviews*. 2014;13(4–5):391–397. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.007.
- Pandit A., Warde M., Menon P. Correlation of Number of Intrathyroid Lymphocytes With Antimicrosomal Antibody Titer in Hashimoto's Thyroiditis. *Diagn Cytopathol*. 2003;28(2):63–65. doi: 10.1002/dc.10235.
- Redford C., Vaidya B. Subclinical hypothyroidism: Should we treat? *Post Reprod Health*. 2017;23(2):55–62. doi: 10.1177/2053369117705058.
- Kahaly G. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(1):11–20. doi: 10.1530/EJE-09-0044.
- Kahaly G.J., Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *J Endocrinol Invest*. 2018;41:91–98. doi: 10.1007/s40618-017-0740-9.
- Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению у взрослых. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2012;8(3):9–16. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20164595>.
- Léger J., Olivieri A., Donaldson M., Torresani T., Krude H., van Vliet G. et al. European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism. *JCEM*. 2014;99(2):363–384. doi: 10.1210/jc.2013-1891.
- Jonklaas J., Bianco A.C., Bauer A.J., Burman K.D., Cappola A.R., Celi F.S. et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid*. 2014;24(12):1670–1751. doi: 10.1089/thy.2014.0028.
- Фадеев В.В. Клинические рекомендации по материалам клинических рекомендаций Европейской тиреоидной ассоциации по использованию комбинированной терапии LT4 + LT3 в лечении гипотиреоза. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2012;8(2):14–18. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20164586>.
- Фадеев В.В. Современные принципы диагностики и лечения гипотиреоза. *Земский врач*. 2010;(2):13–15. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15632748>.
- Мазурина Н.В. Особенности заместительной терапии гипотиреоза при соматических заболеваниях. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. 2013;(6):64–70. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/endokrinologiya_6_2013/osobennosti_zamestitelnoy_terapii_gipotireoza_pri_somaticheskikh_zabolevaniyakh.html.
- Duntas L.H., Yen P.M. Diagnosis and treatment of hypothyroidism in the elderly. *Endocrine*. 2019;66:63–69. doi: 10.1007/s12020-019-02067-9.
- Singh N., Singh P.N., Hershman J.M. Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine. *JAMA*. 2000;283(21):2822–2825. doi: 10.1001/jama.283.21.2822.
- Biondi B., Cooper D.S. Benefits of Thyrotropin Suppression Versus the Risks of Adverse Effects in Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2010;20(2):135–146. doi: 10.1089/thy.2009.0311.
- Wilmar M., Wiersinga L.D., Fadeyev V.V., Nygaard B., Vanderpump M. 2012 ETA Guidelines: The use of L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2012;1:55–71. doi: 10.1159/000339444.
- Stepien B.K., Huttner W.B. Transport, Metabolism, and Function of Thyroid Hormones in the Developing Mammalian Brain. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;(10):209. doi: 10.3389/fendo.2019.00209.
- Платонова Н.М. Гипотиреоз и беременность. *Поликлиника*. 2014;(2):7–11. Режим доступа: [http://www.poliklin.ru/imagearticle/201402\(1\)/7-11.pdf](http://www.poliklin.ru/imagearticle/201402(1)/7-11.pdf).
- Teng W., Shan Z., Patil-Sisodia K., Cooper D.S. Hypothyroidism in pregnancy. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2013;1(3):228–237. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70109-8.
- Sullivan S.A., Scott A. Hypothyroidism in Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2019;62(2):308–319. doi: 10.1097/GRF.0000000000000432.
- Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A., Brown R.S., Chen H., Dosiou C. et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2019;27(3):315–389. doi: 10.1089/thy.2016.0457.

References

- Aoki Y., Belin R.M., Clickner R., Jeffries R., Phillips L., Mahaffey K.R. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999–2002). *Thyroid*. 2007;17(12):1211–1223. doi: 10.1089/thy.2006.0235.
- Wiersinga W., Duntas L., Fadeyev V., Nygaard B., Vanderpump M. 2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2012;1(2):55–71. doi: 10.1159/000339444.
- Roberts C., Ladenson P. Hypothyroidism. *Lancet*. 2004;363(9411):793–803. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15696-1.
- Sviridenko N.Yu., Abramova N.A. Hypothyroidism syndrome. In: Dedov I.I., Melnichenko G.A. (ed.). *Endocrinology. National guide*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 1112 p. (In Russ.)
- Troshina E.A., Yukina M.Yu. Hypothyroidism. *Klinitsist = The Clinician*. 2008;1(1):45–49. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14310176>.
- Troshina E.A., Yukina M.Yu. Life-threatening complications of hypothyroidism. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Outpatient Doctor's Guide*. 2007;1(5):4–6. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/1585>.
- Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H., Hennessey J.V., Klein I., Mechanick J.I. et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2012;22(12):1200–1235. doi: 10.1089/thy.2012.0205.
- Pearce S.H.S., Brabant G., Duntas L., Monzani F., Peeters R., Razvi S., Wemeau J.L. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2013;2(4):215–228. doi: 10.1159/000356507.
- Persani L., Brabant G., Dattani M., Bonomi M., Feldt-Rasmussen U., Fliers E. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7(5):225–237. doi: 10.1159/000491388.
- Garber J., Cobin R., Gharib H., Hennessey J., Klein I., Mechanick J. et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocrine Practice*. 2012;18(6):988–1028. doi: 10.4158/EP12280.GL.
- Caturegli P., De Remigis, Rose N.R. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. *Autoimmunity Reviews*. 2014;13(4–5):391–397. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.007.
- Pandit A., Warde M., Menon P. Correlation of Number of Intrathyroid Lymphocytes With Antimicrosomal Antibody Titer in Hashimoto's Thyroiditis. *Diagn Cytopathol*. 2003;28(2):63–65. doi: 10.1002/dc.10235.
- Redford C., Vaidya B. Subclinical hypothyroidism: Should we treat? *Post Reprod Health*. 2017;23(2):55–62. doi: 10.1177/2053369117705058.
- Kahaly G. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(1):11–20. doi: 10.1530/EJE-09-0044.
- Kahaly G.J., Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *J Endocrinol Invest*. 2018;41:91–98. doi: 10.1007/s40618-017-0740-9.
- Fadeyev V.V. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology*. 2012;8(3):9–16. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20164595>.
- Léger J., Olivieri A., Donaldson M., Torresani T., Krude H., van Vliet G. et al. European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism. *JCEM*. 2014;99(2):363–384. doi: 10.1210/jc.2013-1891.
- Jonklaas J., Bianco A.C., Bauer A.J., Burman K.D., Cappola A.R., Celi F.S. et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid*. 2014;24(12):1670–1751. doi: 10.1089/thy.2014.0028.
- Fadeyev V.V. The use of LT4 + LT3 in the treatment of hypothyroidism: guidelines of the European Thyroid Association. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology*. 2012;8(2):14–18. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20164586>.
- Fadeyev V.V. Current approach to diagnosis and treatment of hypothyroidism. *Zemskiy vrach = Zemsky medical doctor*. 2010;(2):13–15. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15632748>.
- Mazurina N.V. Hormon replacement therapy of hypothyroidism in patients with somatic diseases. *Effektivnaya farmakoterapiya. Endokrinologiya = Effective pharmacotherapy. Endocrinology*. 2013;(6):64–70. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/endokrinologiya_6_2013/osobennosti_zames-titelnoy_terapii_gipotireoza_pri_somaticheskikh_zabolevaniyakh.html.
- Duntas L.H., Yen P.M. Diagnosis and treatment of hypothyroidism in the elderly. *Endocrine*. 2019;66:63–69. doi: 10.1007/s12020-019-02067-9.
- Singh N., Singh P.N., Hershman J.M. Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine. *JAMA*. 2000;283(21):2822–2825. doi: 10.1001/jama.283.21.2822.
- Biondi B., Cooper D.S. Benefits of Thyrotropin Suppression Versus the Risks of Adverse Effects in Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2010;20(2):135–146. doi: 10.1089/thy.2009.0311.
- Wilmar M., Wiersinga L.D., Fadeyev V.V., Nygaard B., Vanderpump M. 2012 ETA Guidelines: The use of L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2012;1:55–71. doi: 10.1159/000339444.
- Stepien B.K., Huttner W.B. Transport, Metabolism, and Function of Thyroid Hormones in the Developing Mammalian Brain. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;(10):209. doi: 10.3389/fendo.2019.00209.
- Platonova N.M. Hypothyroidism and pregnancy. *Poliklinika = Outpatient Clinic*. 2014;(2):7–11. (In Russ.) Available at: [http://www.poliklin.ru/imagearticle/201402\(1\)/7-11.pdf](http://www.poliklin.ru/imagearticle/201402(1)/7-11.pdf).
- Teng W., Shan Z., Patil-Sisodia K., Cooper D.S. Hypothyroidism in pregnancy. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2013;1(3):228–237. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70109-8.
- Sullivan S.A., Scott A. Hypothyroidism in Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2019;62(2):308–319. doi: 10.1097/GRF.0000000000000432.
- Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A., Brown R.S., Chen H., Dosiou C. et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2019;27(3):315–389. doi: 10.1089/thy.2016.0457.

Информация об авторах:

Панфилова Елена Александровна, врач-эндокринолог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: e4erepanova@gmail.com

Исаева Мария Петровна, клинический ординатор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: impdoctorx@gmail.com

Трошина Екатерина Анатольевна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по координации эндокринологической службы, руководитель отдела терапевтической эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: troshina@inbox.ru

Information about the authors:

Elena A. Panfilova, Endocrinologist, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Endocrinology"; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; e-mail: e4erepanova@gmail.com

Mariya P. Isaeva, Resident Medical Practitioner, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Endocrinology"; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; e-mail: impdoctorx@gmail.com

Ekaterina A. Troshina, Corr-Member. RAS, Dr. of Sci. (Med), Professor, Deputy Director for Coordination of Endocrinology Service, Head of Department of Therapeutic Endocrinology, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Endocrinology"; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; e-mail: troshina@inbox.ru

Возможности мобильного здравоохранения для лечения диабета в условиях пандемии COVID-19

Л.Л. Болотская, ORCID: 0000-0002-8436-9029, e-mail: BolotskayaLiubov@gmail.com

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Резюме

Пациенты с сахарным диабетом (СД1, СД2) относятся к высокой группе риска при изменении эпидемиологической ситуации во время сезонных заболеваний (грипп, ОРВИ), которые в основном наблюдаются в осенне-зимний период. В связи с пандемией COVID-19 эти пациенты оказались наиболее уязвимы, так как период самоизоляции ограничил возможность динамического наблюдения пациента врачами общей практики, эндокринологом, офтальмологом, специалистом кабинета «диабетическая стопа», затруднил своевременную выписку рецептов на льготные сахароснижающие препараты и решение вопросов плановой госпитализации в специализированные медицинские учреждения. Пациенты, которые по ряду причин и так обладают низкой комплаентностью по отношению к своему хроническому заболеванию, были лишены возможности обсудить с врачом коррекцию сахароснижающей терапии в короткий период времени. Любое ограничение доступности консультации врача серьезно влияет на психоэмоциональное состояние пациентов с различными типами СД, что часто приводит к повышению показателей глюкозы крови выше целевого уровня (5,5–6,5 ммоль/л) и, как следствие, к развитию острых и прогрессированию хронических осложнений диабета.

Инструментом для пациентов во время самоизоляции могут служить современные технологии в виде мобильного руководства по управлению диабетом. Помимо доступной связи с врачом, руководство даст пациенту возможность самостоятельно принимать решение и быть вовлеченным в процесс лечения.

Таким образом, возникает необходимость внедрения нового формата медицинских консультаций «пациент – врач» с использованием инновационных технологий. В статье представлен опыт оказания консультативной помощи для пациентов с диабетом в формате мобильного здравоохранения дистанционно, с использованием мобильного приложения Contour Diabetes («Контур Диабетикс») к глюкометру Contour™ Plus One («Контур Плюс Уан»).

Ключевые слова: диабет, пандемия COVID-19, глюкоза крови, мобильное приложение, глюкометр

Для цитирования: Болотская Л.Л. Возможности мобильного здравоохранения для лечения диабета в условиях пандемии COVID-19. *Медицинский совет*. 2020;(11):132–137. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-132-137.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Capabilities of mobile health to treat diabetes in the conditions of the COVID-19 pandemic

Lubov L. Bolotskaya, ORCID: 0000-0002-8436-9029, e-mail: BolotskayaLiubov@gmail.com

National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

Abstract

Patients with diabetes mellitus (DM 1.2) are at high risk for changing the epidemiological situation during seasonal diseases (influenza, SARS), which mainly occur in the autumn-winter period. Under the current conditions in connection with the pandemic – COVID-19, these patients turned out to be the most vulnerable, since the “isolation period” limits the possibility of dynamic observation of the patient by a general practitioner, an ophthalmologist, a specialist in the diabetic foot cabinet, and timely prescribing for preferential sugar-lowering drugs and resolving issues of planned hospitalization in specialized medical institutions. Patients who, for a numerous reasons have already have a low level of compliance with their chronic disease, were un-able to consult with a doctor on the topic of correction of sugar-lowering therapy in a short period of time. Any restriction on doctor's consultation seriously affects the psycho-emotional state of patients with various types of diabetes, which often leads to an increase in blood glucose levels above the target level (5.5–6.5 mmol/L) and, as a result, leads to the development of acute and the progression of chronic diabetes complications. Modern technology in the form of a mobile diabetes management guide can serve as a helpful tool for patients during the “self-isolation”. In addition to the established communication with the doctor, the instructions will give patient the opportunity to make their own decisions and be involved in the treatment process.

New time dictates the needs introduction of a new medical format consultation “doctor-patient”. The article presents the experience of providing counseling for patients with diabetes in the “mobile health care” format using the Contour Diabetes mobile app for the Contour™ Plus One meter (Contour Plus One).

Keywords: diabetes, pandemic COVID-19, blood glucose, mobile app, blood glucose meter

For citation: Bolotskaya L.L. Capabilities of mobile health to treat diabetes in the conditions of the COVID-19 pandemic. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(11):132–137. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-132-137.

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

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 изменила жизнь многих пациентов с хроническими заболеваниями, в том числе и пациентов с впервые выявленным диабетом или с большой длительностью заболевания, прежде всего ограничив ежедневную возможность попасть на прием в поликлинику к врачу общей практики. Новая инфекция COVID-19 создала условия для изменения сложившихся стандартов мирового здравоохранения в пользу внедрения телемедицины с использованием информационных мобильных устройств [1–3].

Период карантина показал, что многие пациенты использовали свое свободное время в условиях самоизоляции для того, чтобы больше узнать о новых возможностях в управлении диабетом. Оказалось, что даже при ограниченном доступе к специализированной медицинской помощи из-за закрытия некоторых медицинских учреждений на карантин или работающих только в режиме обслуживания экстренных приемов или госпитализации существуют возможности самостоятельно определять и анализировать тенденции среднесуточных показателей глюкозы крови, использовать СМС – текстовые сообщения с функцией напоминания, которая может включать напоминания о необходимости определения уровня глюкозы крови, приема сахароснижающего препарата. Кроме того, современные технические возможности дают возможность пациенту получить консультацию эндокринолога-диабетолога дистанционно.

Развитие мобильного здравоохранения во всем мире является в XXI в. модельной стратегией для совершенствования системы здравоохранения и достижения целей развития в сфере охраны здоровья пациентов [4, 5]. M-Health – это практика медицинской помощи и общественного здравоохранения, поддерживаемая мобильными устройствами, такими как мобильные телефоны, персональные цифровые помощники (PDAs) [4, 5].

Многие исследователи уже представили первые результаты успешного внедрения M-Health в европейских странах [6]. J. Richardson в своей работе по изучению оценки демографических данных пациентов с СД 1-го и 2-го типов показал, что с 2016 г. более 600 000 пациентов по всему миру используют приложение Contour Diabetes в сочетании с подключенными системами мониторинга глюкозы крови Contour, из них 42,6% в Северной Америке, 47,9% – в Европе и 4,5% в Азиатско-Тихоокеанском регионе [7].

Эпидемиологические исследования по количеству пациентов, использующих мобильные приложения для контроля глюкозы крови (ГК), в РФ не проводились. Большинство пациентов с СД в России до сих пор не мотивированы на регулярный самоконтроль глюкозы крови (СГК) для достижения целевого уровня глюкозы крови (ГК). Многие из них недооценивают роль вариабельности гликемии в развитии макро- и микроваскулярных осложнений. Поэтому каждому пациенту с СД необходимо прежде всего «установить диалог» со своим заболеванием. В этой ситуации врач выступает посредником, задача которого помочь пациенту найти согласие между повседневной активной жизнью и состоянием здоровья. СГК уже давно вышел за рамки просто медицинской проблемы и в насто-

ящее время находится в области психологии и социальной адаптации пациента [6, 3]. Сегодня важно заинтересовать пациента изучить новый формат контроля ГК, используя мобильное приложение, синхронизированное с глюкометром, который соответствует стандартам точности определения глюкозы крови ISO 15197:2013 [8–10], что в дальнейшем обеспечит пациенту возможность дистанционного мобильного консультирования с врачом в любых условиях.

ПРЕИМУЩЕСТВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОБИЛЬНОГО ПРИЛОЖЕНИЯ ДЛЯ КОНТРОЛЯ ГЛЮКОЗЫ КРОВИ У ПАЦИЕНТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ДЛЯ ВРАЧА ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ

Самостоятельный контроль за ГК остается сложной задачей для любого пациента с диабетом. Но в современной действительности для достижения целевого уровня гликемии ему достаточно иметь минимальный комплект для самоконтроля:

- глюкометр,
- тест-полоски,
- гаджет, в котором необходимо установить приложение.

Врач во время амбулаторного приема или используя новый формат консультации «врач – пациент» в виде телемедицинской консультации информирует пациента о порядке установки мобильного приложения Contour Diabetes («Контур Диабитис») к глюкометру Contour™ Plus One¹, рассказывает о возможностях данного приложения, которые позволяют пациенту предоставлять данные по уровню глюкозы крови специалисту в определенный отрезок времени. На основании полученных отчетов по ГК, зарегистрированных тенденций, например снижение глюкозы крови в ночное время ниже целевого уровня, врач-эндокринолог принимает решение об изменении сахароснижающей терапии, дает рекомендации по контролю глюкозы крови или, учитывая зарегистрированные тенденции, проводит «интервальное голодание» для подбора суточной дозы базального инсулина.

Приложение Contour Diabetes («Контур Диабитис») собирает в мобильном устройстве пациента необходимые для этого результаты уровня ГК. Кроме того, записывая в приложении дополнительную информацию (принимаемые препараты, еда, физическая активность, работа и т.д.), пациент может экспортировать эту информацию в виде отдельного файла, что позволит врачу иметь большее представление о пациенте. Контент данных формируется в приложении автоматически, главное – выбрать необходимый период времени для анализа данных ГК.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ ПАЦИЕНТА, ИСПОЛЬЗУЮЩЕГО МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ CONTOUR DIABETES («КОНТУР ДИАБИТИС») К ГЛЮКОМЕТРУ CONTOUR™ PLUS ONE

Пациентка М., 28 лет (1992 г.р.), проживающая в регионе РФ, обратилась за консультацией к эндокринологу,

¹ РУ № ФСЗ 2008/02237 от 18 декабря 2018 г.

используя мобильное приложение Contour Diabetes («Контур Диабитис»), для коррекции инсулинотерапии. Наблюдается в ФГБУ НМИЦ «Эндокринологический центр» с дебюта заболевания (с 4-летнего возраста). Длительность заболевания 24 года.

Диагноз клинический: сахарный диабет 1-го типа (код по МКБ-10: E10.7).

Микроваскулярные осложнения: ОД – пролиферативная диабетическая ретинопатия. ОС – непролиферативная диабетическая ретинопатия. ОИ – состояние после ПЛК (ремиссия). Миопический астигматизм. Диабетическая нефропатия ХБП С3аА3.

Сопутствующие заболевания: первичный гипотиреоз, состояние после субтотальной резекции щитовидной железы, медикаментозная компенсация. Сеанс радиоактивного йода в 2015 г. Миопия слабой степени.

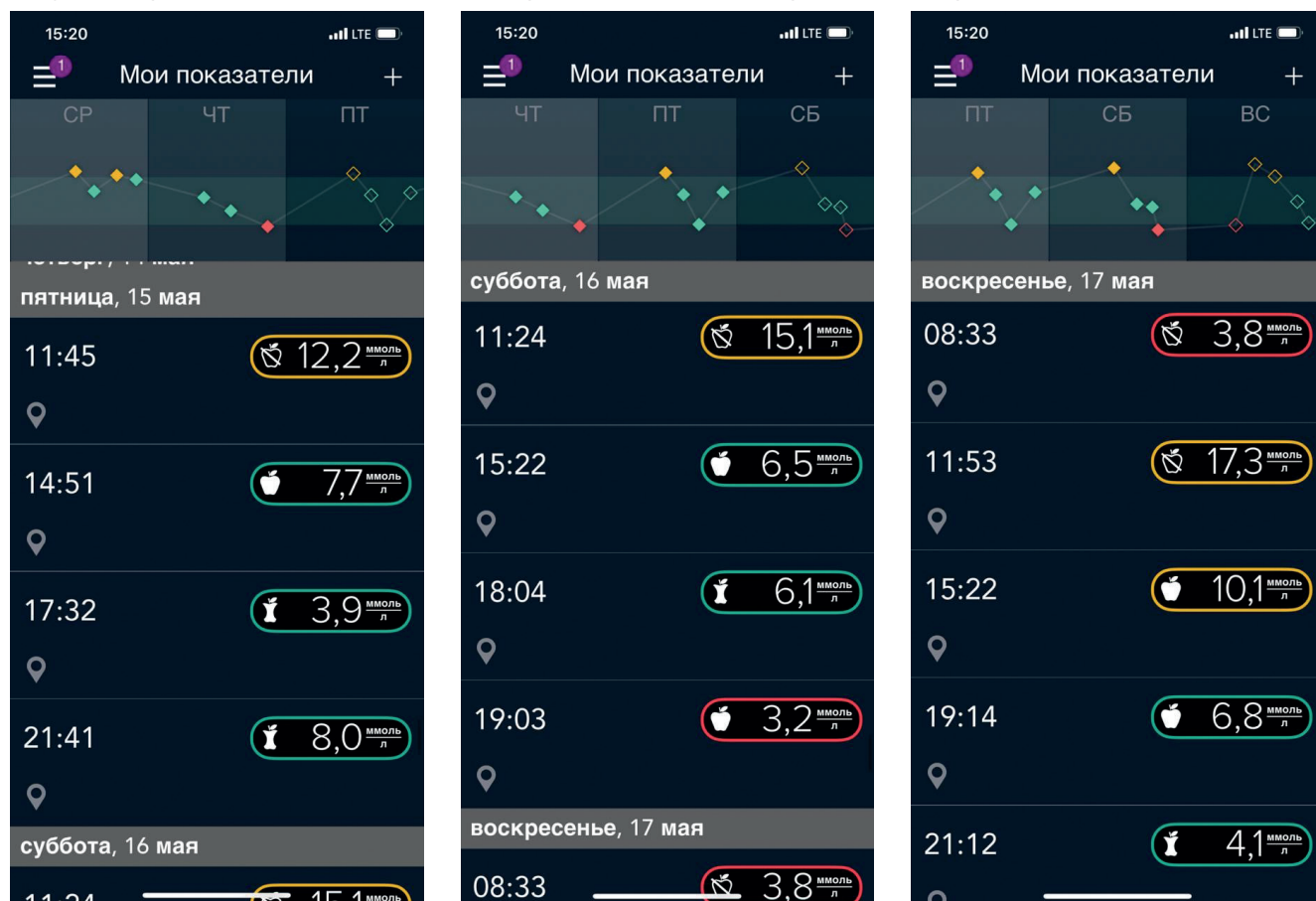
Жалобы при обращении: повышенные показатели гликемии до 19,0 ммоль/л, преимущественно в утреннее время, сохраняющиеся гипогликемии в ночное время.

Анамнез заболевания: Пациентка наблюдается в НМИЦ эндокринологии с 1997 г. (с 4-летнего возраста) с диагнозом «СД 1-го типа с множественными осложнениями». В течение последних 2 лет декомпенсирована по основному заболеванию. Гликированный гемоглобин – 9,6% (норма до 6,0%). В течение последних 5 лет полу-

чает аналоги инсулина человека – инсулин ультракороткого действия (ИУКД) и инсулин пролонгированного действия (ИПД в базально-болюсном режиме). В ходе последней госпитализации в ФГБУ НМИЦ «Эндокринологический центр» МЗ РФ проведена титрация доз ИУКД и ИПД: осуществлен подбор оптимальной дозы базального инсулина (18 ЕД) и ультракороткого инсулина (увеличен углеводный коэффициент на ужин – 1 ХЕ : 1,5 ЕД). На фоне коррекции удалось получить тенденцию к стабилизации гликемии в пределах околоцелевых показателей. Для контроля глюкозы крови в домашних условиях с учетом отдаленности региона проживания пациентке было рекомендовано использовать глюкометр «Контур™ Плюс Уан», который напрямую подключается к мобильному приложению «Контур Диабитис», регистрирующему данные с глюкометра при помощи технологии Bluetooth.

В течение последующего месяца после выписки из стационара пациентка М., проводя СГК в домашних условиях, отметила тенденцию к гипергликемии натошак в диапазоне 12,2–14,7 ммоль/л. По данным измерений в период от 11:00 до 12:00 ГК регистрируется в интервале от 12,2 до 17,3 ммоль/л. По функции приложения «Контур Диабитис» «Умная подсветка» («индикатор цели») мы видим, что уровень ГК выше целевого значения и находится в «желтой зоне» (рис. 1). Уровень

● **Рисунок 1.** Регистрация показателей уровня ГК в течение 3 дней, зарегистрированная вариабельность суточной гликемии
● **Figure 1.** Registration of BG levels within 3 days, registered variability of average daily value of glycemia



ГК, выделенный красным цветом, указывает на зарегистрированные гипогликемические состояния, которые у данной пациентки приводят к гипергликемии в утренние часы.

SmartLIGHT™ («Умная подсветка») горит зеленым, если результат находится в целевом диапазоне, красным, если ниже целевого диапазона, и желтым, если выше целевого диапазона.

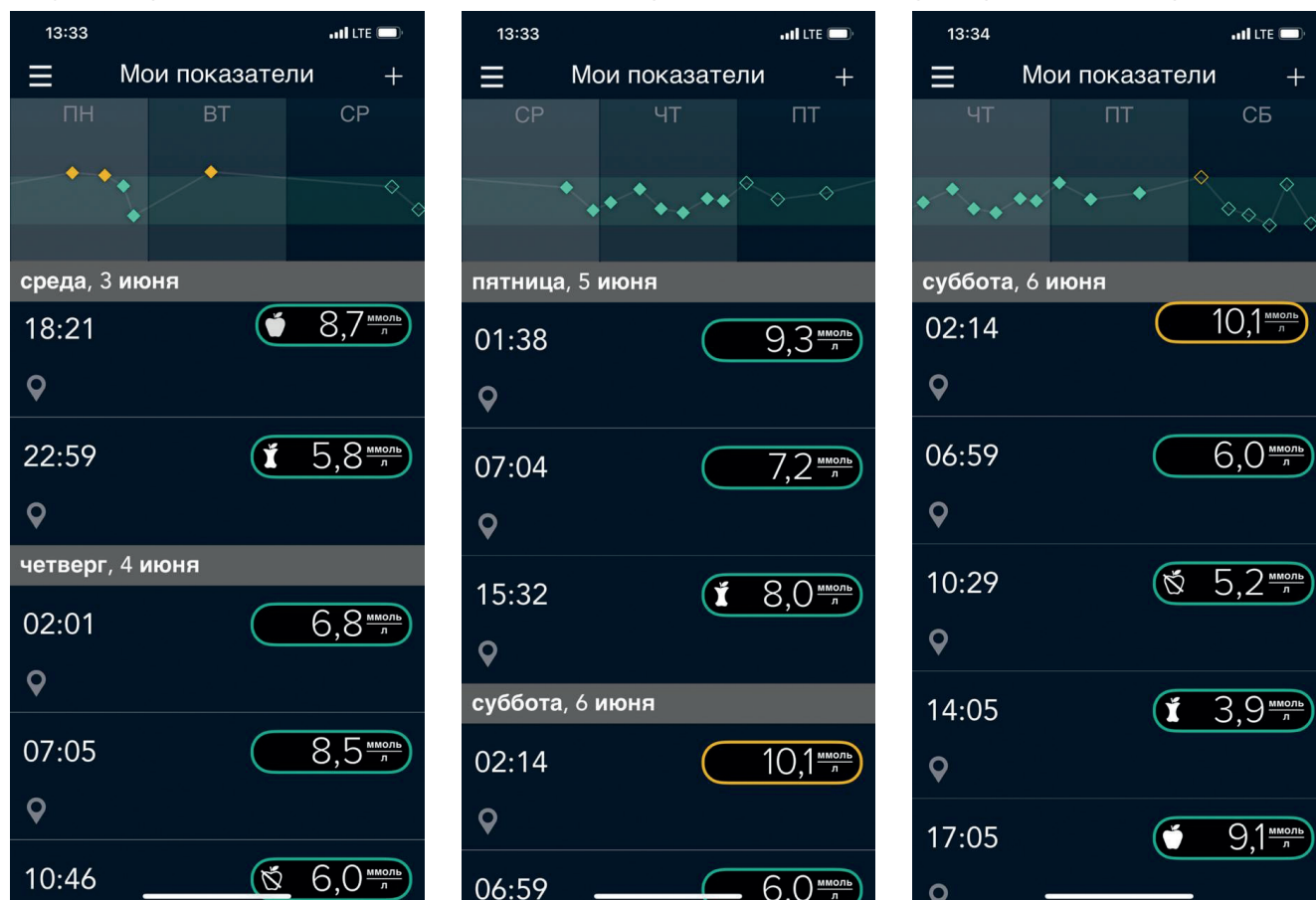
Таким образом, полученная дистанционно через приложение информация о показателях гликемии позволила врачу установить причину гипергликемии в период от 11:00 до 12:00; дать рекомендации по коррекции инсулина (в данном случае показано снижение дозы ИПД).

Пациентка через 3 нед., выполнив рекомендации врача, повторно информировала его о результатах измерений ГК. Врач отметил положительную динамику суточного гликемического профиля, с редкими подъемами ГК в 2:14 (ночные показатели, рис. 2) выше целевого уровня (более 10,0 ммоль/л). Пациентке было рекомендовано увеличить дозу ИУКД в ужин до 1 ХЕ : 1,5 ЕД. По результатам титрации инсулинотерапии через 3 мес. требуется контроль гликемического профиля в виде отчета (опция приложения «Контур Диабитис»). Пациентка проводила контроль ГК, на

основании которого был сформирован отчет и отправлен на адрес электронной почты врача. Отчет отражает результаты проверок глюкозы крови, отображая уровень ГК в пределах целевого диапазона (зеленая зона на столбчатой диаграмме) в течение 90 дней. Информация, полученная в виде отчета, является достоверной для врача, так как результаты измерений ГК синхронизируются из приложения и автоматически отображаются в графическом виде после анализа. С апреля по май 2020 г. 63% измерений ГК соответствовали целевому уровню (зеленая зона); во 2-м мес. по отчету была зарегистрирована тенденция к увеличению процента низких значений ГК (красная зона), преимущественно после еды (ППГ), которая увеличилась к 3-му мес. по результатам отчета. При этом количество высоких показателей ГК (желтая зона) достоверно не изменилось. Количество результатов измерений ГК, находящихся в целевом диапазоне, в среднем составило 54,5% ($\pm 1,5$). Отчет отражает также уровень глюкозы крови натощак (ГКН) и после приема пищи (ППГ). Эта информация позволила врачу изменять дозу болюсного инсулина (ИУКД) с целью коррекции ППГК. Данные отчета, представленные в приложении под рубрикой «Последние тенденции» информируют пациента о зарегистрированной

● **Рисунок 2.** Регистрация показателей уровня ГК после определения тенденции глюкозы крови и изменения дозы инсулина пролонгированного действия

● **Figure 2.** Registration of BG levels after determination of blood glucose level trend and long-acting insulin dose change



гипогликемии или о высоком уровне ГК в реальном времени [11]. В данном случае у пациентки в течение последних недель июня зарегистрирована тенденция к высоким значениям ГК с 8:00 до 12:00, обусловленная ранее зарегистрированными низкими значениями ГК в ранние утренние часы. На основании полученной информации врач рекомендовал пациентке изменить углеводный коэффициент ИУКД в обед и ужин, увеличить в ужин прием «медленных углеводов», исключить в течение дня дополнительный прием «простых углеводов» с целью снижения уровня высоких показателей ГК перед основными приемами пищи.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пример данного клинического случая, когда пациентка в условиях самоизоляции во время пандемии COVID-19 успешно использует дистанционное консультирование с врачом, подтверждает необходимость внедрять в систему здравоохранения альтернативные подходы к ведению пациентов с диабетом.

Пациенты с СД 1-го и 2-го типов не нуждаются в госпитализации, если у них нет прогрессирования микро- и макроваскулярных осложнений диабета, требующих проведения хирургического лечения. Во всем мире в большинстве случаев лечение данной категории больных происходит в амбулаторных условиях [8]. Особенно это актуально в странах с четкими стандартами страховой медицины, где стоимость лечения даже одного нехирургического эпизода в стационаре значительно дороже амбулаторного приема [11].

К сожалению, в РФ по-прежнему сохраняется высокий процент госпитализаций пациентов с СД 1-го и 2-го типов для проведения скрининга специфических осложнений, титрации дозы инсулина или очного обучения в управлении своим заболеванием, которое лишь на короткое время формирует у пациента приверженность к терапии и контролю ГК.

Таким образом, перед российскими эндокринологами стоит задача внедрить *цифровые технологии* для обеспечения доступного и экономически эффективного сопровождения пациента в управлении диабетом. Эффективность решения данной задачи приобретает особую актуальность не только по финансовым затратам, но и в концепции достижения конечного результата – формирования стойкой приверженности к СГК [8, 12]. Представители Международной диабетической федерации (IDF Europe) также считают, что использование новых технологий, таких как мобильное приложение для контроля глюкозы при СД, будет усиливать мотивацию пациентов к достижению целевого уровня гликемии и снижать риск развития макро- и микроваскулярных осложнений [13]. Результаты недавних исследований [3, 5] демонстрируют убедительные данные о внедрении

«электронного здравоохранения» для управления здоровьем пациентов с различными хроническими заболеваниями. В. Xie et al. отмечают, что пациенты, регулярно регистрирующие события, происходящие в их жизни, в электронной анкете и затем обсуждающие это с врачом в форме телеконсультации, отмечают улучшение качества жизни [14]. Интересно, что высокий процент участия в мобильном здравоохранении составляют пациенты старшей возрастной группы [3]. Ряд авторов, в частности J. Richardson, приводят данные об успешном использовании дистанционного управления диабетом у пациентов старше 60 лет с СД2. В его исследовании доля пациентов с СД 2-го типа, использующих приложение «Контур Диабитис», была выше по сравнению с пациентами с СД 1-го типа. Данное исследование подтверждает, что гериатрическая популяция пациентов может извлечь потенциально большую пользу дистанционного лечения из-за проблем доступа к очным консультациям не только в условиях пандемии, но и из-за сложностей при передвижении, особенно в общественном транспорте [1].

У пациентов с СД1, относящихся к более молодой возрастной группе, часто регистрируются острые осложнения диабета, гипогликемические состояния, которые, в свою очередь, влияют на качество его жизни. Дистанционные консультации диabetолога в условиях самоизоляции стали и могут быть в дальнейшем приоритетной формой общения в условиях нового времени. Многие из них, используя приложение Contour Diabetes, отмечают снижение количества зарегистрированных гипогликемических состояний. Данная функция в приложении позволяет пациенту вовремя принять меры по купированию гипогликемического состояния, что крайне важно, поскольку эта группа пациентов, особенно в условиях пандемии, была наиболее уязвимой. По данным J. Richardson, реальная частота тестирования ГК у пациентов с СД1, получавших инсулин, так же как и у пациентов с СД2 на инсулине или комбинированной сахароснижающей терапии, оказывается ниже, чем предлагают современные рекомендации [7].

Однако использование новых технологий для управления диабетом остается препятствием для многих пациентов, которые не обучены техническим навыкам обращения с девайсами, или это обусловлено недостаточным техническим ресурсом, например, если пациент проживает в сельской местности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первостепенной задачей российского здравоохранения является модернизация системы медицинской помощи, основанная на внедрении опыта видеоконференций и мобильного здравоохранения, которые позволят обеспечить постоянный доступ пациента к возможностям профессиональной медицинской помощи через средства связи «пациент – врач». Также важно

реализовать внедрение телемедицинского онлайн-консультирования для врачей-диабетологов в системе ОМС-страхования как вида медицинской услуги. В связи с этим большую ценность приобретает возможность дистанционного мобильного консультирования с использованием приложения Contour Diabetes, которое представляет интерес как для эндокринолога, так и для

врача общей практики [11]. Обучение врачей общей практики его использованию позволит формировать действия в дистанционном управлении диабетом как у врача, так и пациента.



Поступила / Received 14.06.2020
Поступила после рецензирования / Revised 28.06.2020
Принята в печать / Accepted 28.06.2020

Список литературы / References

- Garg S.K., Rodbard D., Hirsch I., Forlenza G.P. Managing New-Onset Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic: Challenges and Opportunities. *Diabetes Technol Ther.* 2020;22(6):431–439. doi: 10.1089/dia.2020.0161.
- McDonnell M.E. Telemedicine in complex diabetes management. *Curr Diab Rep.* 2018;18(7):42. doi: 10.1007/s11892-018-1015-3.
- Silver M.P. Patient Perspectives on Online Health Information and Communication With Doctors: A Qualitative Study of Patients 50 Years Old and Over. *J Med Internet Res.* 2015;17(1):e19. doi: 10.2196/jmir.3588.
- Quinn C.C., Clough S.S., Minor J.M., Lender D., Okafor M.C., Gruber-Baldini A. WellDoc mobile diabetes management randomized controlled trial: change in clinical and behavioral outcomes and patient and physician satisfaction. *Diabetes Technol Ther.* 2008;10(3):160–168. doi: 10.1089/dia.2008.0283.
- Ryu S. New Horizons for Health through Mobile Technologies: Based on the Findings of the Second Global Survey on eHealth (Global Observatory for eHealth Series, Volume 3). *Healthc Inform Res.* 2012;18(3):231–233. doi: 10.4258/hir.2012.18.3.231.
- Xesfingi S., Vozikis A. Health Literacy: In the Quest of the Contributing Factors. *Interact J Med Res.* 2016;5(2):e16. doi: 10.2196/ijmr.4749.
- Richardson J., Pardo S., Shaginian R. The Patient Characteristics Of Contour Diabetes App Users Worldwide. *Diabetes.* 2020;69(1). doi: 10.2337/db20-2181-PUB.
- Jiang H.J., Stryer D., Friedman B., Andrews R. Multiple hospitalizations for patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(6):1421–1426. doi: 10.2337/diacare.26.5.1421.
- Dunne N., Viggiani M.T., Pardo S., Robinson C., Parkes J.L. Accuracy Evaluation of CONTOUR(®)PLUS Compared With Four Blood Glucose Monitoring Systems. *Diabetes Ther.* 2015;6:377–388. doi: 10.1007/s13300-015-0121-3.
- Bailey T.S., Wallace J.F., Pardo S., Warchal-Windham M.E., Harrison B., Morin R., Christiansen M. Accuracy and User Performance Evaluation of a New, Wireless-enabled Blood Glucose Monitoring System That Links to a Smart Mobile Device. *J Diabetes Sci Technol.* 2017;11(4):736–743. doi: 10.1177/1932296816680829.
- American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care.* 2018;41(5):917–928. doi: 10.2337/dci18-0007.
- Fleming G.A., Petrie J.R., Bergenstal R.M., Holl R.W., Peters A.L., Heinemann L. Diabetes digital app technology: benefits, challenges, and recommendations. A consensus report by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the American Diabetes Association (ADA) Diabetes Technology Working Group. *Diabetologia.* 2020;63(2):229–241. doi: 10.1007/s00125-019-05034-1.
- Zimmer-Galler I.E., Kimura A.E., Gupta S. Diabetic retinopathy screening and the use of telemedicine. *Curr Opin Ophthalmol.* 2015;26(3):167–172. doi: 10.1097/ICU.0000000000000142.
- Xie B. Effects of an eHealth literacy intervention for older adults. *J Med Internet Res.* 2011;13(4):e90. doi: 10.2196/jmir.1880.

Информация об авторе:

Болотская Любовь Леонидовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения Федерального регистра диабета РФ, врач-эндокринолог высшей категории лечебно-реабилитационного отделения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: BolotskayaLiubov@gmail.com

Information about the author:

Lubov L. Bolotskaya, Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of the Federal Diabetes Registry of the Russian Federation, Board-Certified Endocrinologist of the Department of Treatment and Rehabilitation, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Endocrinology"; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; e-mail: BolotskayaLiubov@gmail.com

Особенности ухода за кожей стоп у пациентов с сахарным диабетом и диабетической нейропатией: роль декспантенола

О.В. Светлова^{1✉}, ORCID: 0000-0002-5146-2032, e-mail: merylan@yandex.ru

И.В. Гурьева^{1,2}, ORCID: 0000-0003-2284-2893, e-mail: igurieva@mail.ru

А.В. Воронин¹, ORCID: 0000-0001-8690-362X

Л.С. Савченко¹, ORCID: 0000-0001-6390-091X

¹ Федеральное бюро медико-социальной экспертизы; 127486, Россия, Москва, ул. Ивана Сусанина, д. 3

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

Резюме

Стопы при сахарном диабете испытывают повышенные нагрузки. Нарушения иннервации приводят к снижению защитной чувствительности, пациенты не замечают мелких травм: потертостей, ушибов, трещин, порезов, а самая незначительная травма может привести к образованию долго не заживающей язвы, которая при попадании инфекции имеет риск распространения гнойно-некротического процесса.

Несмотря на достижения в изучении патогенеза сахарного диабета и его осложнений, язвенные дефекты стоп плохо поддаются лечению, могут рецидивировать, а также приводить к ампутациям нижних конечностей. Основной причиной патологической сухости кожи стоп при сахарном диабете является нарушение функции потовых желез кожи стоп вследствие диабетической нейропатии.

Регулярный уход за кожей стоп специальными средствами может способствовать восстановлению и улучшению барьерной функции кожи, а также повысить уровень влажности рогового слоя. Адекватное увлажнение кожи уменьшает риск травмы и присоединения инфекций.

У большинства пациентов с сахарным диабетом обычные косметические средства медленно устраняют сухость кожи стоп, поэтому целесообразно использовать препараты, быстро и эффективно устраняющие сухость и способствующие заживлению трещин. Лечение сухости кожи показано в качестве профилактики развития синдрома диабетической стопы. С учетом того, что кожа больных сахарным диабетом отличается низким уровнем влажности, рекомендуется ежедневный уход с использованием увлажняющих или питательных кремов или лосьонов. Некоторыми исследованиями подтверждено, что применение наружных средств по уходу за сухой кожей, содержащих декспантенол, улучшает защитную функцию кожи, повышая гидратацию рогового слоя.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, сухость кожи, диабетическая стопа, гиперкератоз, декспантенол

Для цитирования: Светлова О.В., Гурьева И.В., Воронин А.В., Савченко Л.С. Особенности ухода за кожей стоп у пациентов с сахарным диабетом и диабетической нейропатией: роль декспантенола. *Медицинский совет.* 2020;(11):138–144. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-138-144.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of skin care for feet in patients with diabetes and diabetic neuropathy: the role of dexpanthenol

Olga V. Svetlova^{1✉}, ORCID: 0000-0002-5146-2032, e-mail: merylan@yandex.ru

Irina V. Gurieva^{1,2}, ORCID: 0000-0003-2284-2893, e-mail: igurieva@mail.ru

Alexander V. Voronin¹, ORCID: 0000-0001-8690-362X

Lubov S. Savchenko¹, ORCID: 0000-0001-6390-091X

¹ Federal Bureau of Medical and Social Expertise; 3, I. Susanin St., Moscow, 127486, Russia

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

Abstract

The feet have an increased load, they are often injured, especially with diabetes. Because of the violation of innervation, patients do not notice minor injuries: abrasions, bruises, cracks, cuts. Because of the circulatory disorders associated with diabetes, the protective function of tissues decreases, and the smallest injury can lead to the formation of a long-term wound that does not heal, which turns into an ulcer when infected.

Despite advances in the study of the pathogenesis of diabetes and its complications, diabetic foot ulcers are difficult to treat, can recur, and lead to amputations of the lower limbs. The main reason for pathological dryness of the foot skin in diabetes is dysfunction of the sweat glands of the skin of feet due to diabetic neuropathy.

Regular skin care with specially selected products can help restore and improve the barrier function of the skin, as well as increase the moisture level of the stratum corneum. Adequate skin hydration reduces itching and the risk of infection if the skin is damaged. In most patients with diabetes, conventional cosmetics slowly eliminate dry skin of the feet. In addition, traditional remedies contain a large amount of oils and can cause unpleasant sensations, which often causes rejection of their use.

In patients with DM, it is desirable to use drugs that quickly and effectively eliminate dryness and cracks. Treatment of dry skin is indicated as a prevention of diabetic foot syndrome. Taking into account the fact that the skin of patients with diabetes mellitus

has a low level of humidity, we recommend daily care using moisturizing or nourishing creams or lotions. Some studies have confirmed that the use of external dry skin care products containing dexpanthenol improves the protective function of the skin, increasing the hydration of the stratum corneum.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, xerosis, diabetic foot, hyperkeratosis, dexpanthenol

For citation: Svetlova O.V., Gurieva I.V., Voronin A.V., Savchenko L.S. Features of skin care for feet in patients with diabetes and diabetic neuropathy: the role of dexpanthenol. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(11):138–144. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-138-144.

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

ВВЕДЕНИЕ

Большинство пациентов с сахарным диабетом страдают от сухости кожи, что связано с повышенным риском развития инфекции. Метаболические нарушения, являющиеся основными звеньями патогенеза сахарного диабета (СД), приводят к изменениям во всех органах и тканях, в том числе и в коже [1–3]. Вследствие хронической гипергликемии в коже наблюдается хроническое воспаление и накопление конечных продуктов гликирования. С увеличением длительности заболевания вследствие автономной диабетической невропатии нарушается работа сальных и потовых желез, снижаются процессы регенерации эпидермиса, возрастает восприимчивость к действию повреждающих факторов, снижается выработка коллагена, кожа теряет свою эластичность и гидрофильность, развивается ксероз кожи. Наиболее уязвимыми для проникновения инфекции являются стопы, так как кожа подошвы, а нередко и тыла стоп испытывает значительные нагрузки при ходьбе, в том числе травмирование обувью, что признано основными механизмами развития язв стопы [3, 4].

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ

Ведущей причиной ксероза при диабете является диабетическая полинейропатия (ДПН) с автономными нарушениями, так как иннервация затрагивает как мелкие сосуды кожи, так и потовые железы. Изменения в нервной ткани при сахарном диабете специфичны и наблюдаются во всех отделах центральной, периферической и вегетативной нервной системы [3, 5, 6].

Наличие диабетической судомоторной невропатии, а также ремоделирование капиллярного кровотока значительно снижают процессы регенерации кожных покровов. Вследствие невропатии и атрофии мелких мышц стоп происходят серьезные изменения и в костно-мышечных структурах стопы, приводящие к опусканию свода стопы, типичным деформациям в виде когтевидных и молочнообразных пальцев, формированию зон повышенного давления, на которые приходится основная нагрузка при ходьбе с хроническим травмированием этих участков стопы и появлением гиперкератоза и трещин. Даже незначительные повреждения кожи стоп, оставаясь долгое время незамеченными, могут привести к развитию синдрома диабетической стопы [5–7].

Диабетическая периферическая полинейропатия является одним из наиболее распространенных, достаточно ранних осложнений сахарного диабета, и даже в случаях предиабета, дислипидемии и метаболического синдрома выявляется с частотой 14–24% [6, 7].

Масштабные исследования (UKPS – United Kingdom Prospective Diabetes Study и DCCT – Diabetes Control and Complications Trial, EDIC – Epidemiology of Diabetes and Complications) продемонстрировали зависимость развития осложнений сахарного диабета 1-го типа от длительности заболевания и уровня контроля гликемии. ДПН ассоциирована с высоким риском развития диабетических язв стопы и ампутаций нижних конечностей, приводит к значительному снижению качества жизни пациентов, утрате трудоспособности, ранней инвалидизации и повышенной смертности [1, 3].

Для пациентов с сахарным диабетом 1-го типа основным предрасполагающим фактором развития ДПН является длительность заболевания, степень поддержания контроля гликемии как можно ближе к норме, а также вариабельность гликемии. Основными факторами, связанными с развитием ДПН у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, являются гипергликемия и дислипидемия, а также другие сердечно-сосудистые факторы риска, в том числе курение, периферический атеросклероз, ожирение и возраст [5, 7, 8].

У ряда пациентов с сахарным диабетом диабетическая полинейропатия характеризуется бессимптомным течением, но с выраженными нарушениями различных видов чувствительности, что приводит к повышенному риску повреждения ног.

Ведущая роль в развитии осложнений сахарного диабета, в том числе и ДПН, принадлежит хронической гипергликемии, запускающей каскад метаболических нарушений [7, 8].

При этом происходит внутриклеточное накопление глюкозы с активацией патологических путей метаболизма глюкозы на фоне недостаточной утилизации ее в пентозофосфатном пути, работа которого опосредована тиаминзависимым ферментом транскетолазой, активность которого, в свою очередь, снижена при сахарном диабете. Избыток глюкозы утилизируется по полиоловому пути с образованием сорбитола, внутриклеточное накопление которого приводит к увеличению осмолярности межклеточного пространства, отеку нервной ткани, снижению скорости проведения импульса по миелиновым волокнам. Также подавляется синтез важного компонента миелина – миоинозитола и снижается активность Na^+/K^+ -АТФазы. Накопление фруктозо-6-фосфата стимулирует гексозаминовый путь. В то же время повышение уровня дигидроксиацетонфосфата приводит к продукции глицеральдегид-3-фосфата, глицерин-3-фосфата и других метаболитов, активирующих путь протеинкиназы C [3, 8]. Данные соединения являются предшественниками метилглиоксаля, участвующего в образовании конечных продуктов гликирования.

Продукция конечных продуктов гликирования за счет изменения транскрипции генов, структуры белков внеклеточного матрикса и циркулирующих белков нарушает функцию клеток, вызывает сосудистые нарушения, образование воспалительных цитокинов. Следствием активации протеинкиназы C становится снижение продукции азота, повышение уровня эндотелина-1, нарушение микроциркуляторного кровотока [4, 5, 9].

Важная роль в развитии ДПН отводится также избыточному образованию активных форм кислорода с последующим развитием оксидативного стресса, вследствие чего развивается клеточный энергетический дефицит [8, 9].

При ДПН происходит комбинированное поражение периферических сенсорных, моторных и автономных нервных волокон, ассоциированное с хронической гипергликемией. Морфологически ДПН проявляется сегментарной демиелинизацией и дегенерацией аксонов, а клинически может проявляться прогрессирующим снижением болевой, температурной чувствительности, а также утратой тактильной, вибрационной и проприоцептивной чувствительности, ослаблением ахилловых и коленных сухожильных рефлексов, замедлением скорости проведения нервного импульса по нерву, развитием типичных деформаций стоп [9, 10].

Клинические проявления ДПН вариабельны. Характер болевых ощущений также многообразен и может отражать локализацию патологического процесса (демиелинизацию или аксонопатию) [3, 8, 10].

Клинические симптомы условно принято разделять на «позитивные» и «негативные». К «негативным» относится потеря чувствительности, мышечная слабость, снижение глубоких рефлексов, к «позитивным» симптомам – болезненные ощущения различной степени выраженности и онемение [8, 10].

При прогрессирующем поражении периферических моторных нервных волокон развивается слабость мышц стопы. Развивается атрофия мелких мышц стопы, происходит опущение свода стопы с формированием плоской стопы. Нарушение функции мышц-сгибателей и разгибателей пальцев стопы приводит к формированию типичных нейропатических деформаций («молоткообразных» и «когтевидных» пальцев и подошвенному выступанию головок метатарзальных костей) [7, 10].

Поражение автономного звена периферической нервной системы ведет к изменениям эпидермиса, ангидрозу, снижению защитных барьерных свойств кожи. Активация артериовенозных шунтов приводит к увеличению объема кровотока, в том числе в костях, и деминерализации костных структур стопы. Слабость мышц стопы с деформацией и нарушением проприоцепции приводят к развитию «стопы риска», что указывает на серьезное поражение периферических нервов [8, 11]. При отсутствии своевременных мер профилактики могут развиваться нейропатические язвенные дефекты, или нейроостеоартропатия (стопа Шарко) [8, 9].

Нейропатические язвы, осложненные инфекцией, характеризуются высоким риском ампутаций (на уровне пальцев, на уровне стопы). При неадекватном лечении и ухода за стопой нейропатическая язва может привести к ампутации

выше уровня лодыжки. Таким образом, диабетическая периферическая сенсомоторная нейропатия является одним из наиболее угрожающих осложнений сахарного диабета [8, 9].

Периферическая полинейропатия может протекать бессимптомно, в связи с чем необходимо проведение стандартного клинико-инструментального неврологического обследования для оценки степени выраженности нейропатии.

Современные подходы к диагностике ДПН заключаются в оценке субъективных ощущений (боли, онемение, парестезии и др.), объективных признаков поражения периферических нервов в результате неврологического исследования, данных количественного сенсорного тестирования, данных электрофизиологического исследования (электронейромиография, регистрация соматосенсорных вызванных потенциалов) [9, 10].

В клинической практике для объективной оценки выраженности сенсомоторных нарушений наиболее широко применяются простые в использовании методы оценки порогов чувствительных нарушений и исследования рефлексов.

Для проведения скрининга диабетической периферической невропатии, составляющей риск диабетической стопы, проводится исследование различных видов чувствительности: тактильной (монофиламент 10 г), болевой (тупая неврологическая игла), вибрационной (градуированный камертон или биотезиометр), температурной (термический цилиндр Tip-term) [9, 10]. Помимо своевременной диагностики ДПН и выявления групп высокого риска по развитию синдрома диабетической стопы, необходимо проведение профилактических мероприятий в зависимости от степени риска.

ПАТОГЕНЕЗ ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Патогенез поражения кожи при сахарном диабете сложен. Хроническая гипергликемия приводит к вне- и внутриклеточному обезвоживанию, нарушению стабильности клеточных мембран и энергетического метаболизма клеток кожи, атрофии сальных и потовых желез [10, 12, 13]. Эти изменения, в свою очередь, приводят к нарушению процессов восстановления эпидермиса и формирования защитной жировой пленки [11, 13]. Задача рогового слоя кожи как защитного барьера состоит в защите от обезвоживания, а также от химических, биологических и физических факторов, а также механического воздействия. Достаточный уровень влажности и липидов является основным фактором сохранной барьерной функции кожи [14–16]. При нарушении целостности защитного эпидермального барьера увеличивается регенерация клеток с повышенным образованием кератиноцитов и усиленным ороговением. Роговой слой на ступнях особенно важен, поскольку обеспечивает защиту более глубоких слоев [17–19]. Избыточная толщина рогового слоя на ступнях в сочетании с неправильно подобранной обувью и чрезмерными нагрузками могут привести к развитию гиперкератозов, мозолей и натоптышей. Кожа с повышенным ороговением, в отличие от здоровой

кожи, является ригидной и сухой, что при механическом воздействии может стать дополнительной причиной образования трещин и ссадин. Гиперкератоз является фактором риска образования язвенных дефектов [20–22].

Сухость кожи (ксероз) приводит к образованию трещин кожи, которые являются воротами для инфекции, особенно в зонах механического нагружения стопы, а также на латеральной поверхности подошвы пяточной области. Ксероз стоп является следствием как общей дегидратации на фоне декомпенсации СД, так и автономной диабетической нейропатии, которая нарушает иннервацию и регуляцию потовых желез [22, 23].

УХОД ЗА КОЖЕЙ СТОП ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Для ухода за сухой кожей стоп рекомендуется применение эмолентов – специальных средств ухода за кожей, способствующих улучшению ее свойств [24]. Среди таких средств для наружного применения рассматриваются кремы и лосьоны, содержащие мочевины, декспантенол, витамины и антисептики. Средства для ухода за сухой кожей ног при сахарном диабете, содержащие декспантенол, отличаются высокой способностью к увлажнению, питанию и повышению защитных функций кожи [22, 23].

В открытом когортном исследовании, проведенном в Институте экспериментальной дерматологии (Виттен, Германия), исследовалась переносимость крема по уходу за сухой кожей, содержащего декспантенол. Изучалась переносимость крема у 100 человек, 15 из которых страдали сахарным диабетом. Крем наносился на чистые ноги 1–2 раза в день в течение 4 нед. Пациенты заполняли специальный опросник для оценки субъективных ощущений в отношении гладкости, увлажнения, снижения ороговения и других признаков. Почти 90% пациентов отметили эффект смягчения, увлажнения. При фотографировании кожи стоп до и после применения крема на фотоснимках было отмечено снижение выраженности ороговения [25].

Проводилось исследование влажности кожи (корнеометрия), оценка трансэпидермальной потери влаги (теваметрия), а также исследование структуры поверхности кожи с помощью визиоскана SELS для оценки эффективности крема для ног у 25 человек [25].

В результате исследования было выявлено, что применение крема с декспантенолом в течение 4 нед. привело к повышению содержания влаги в роговом слое кожи на 10 единиц (с 37 до 47 условных единиц, на 27%). У пациентов с сахарным диабетом было отмечено повышение влажности кожи в среднем на 33% (от 36 до 48 условных единиц) [25].

При проведении SELS-анализа (Surface Evaluation Of Living Skin) после 4-недельного применения крема было продемонстрировано уменьшение шероховатости на 8%, углублений на 10% («углубление» описывает глубокие участки поверхности кожи) и шелушения на 23%, что свидетельствует о разглаживающем эффекте декспантенола. Отмечалось также уменьшение выраженности рогового слоя кожи стоп.

С целью повышения способности сухой кожи к связыванию воды в состав крема, содержащего декспантенол,

может быть добавлена мочевины. Мочевина давно известна как естественный увлажняющий фактор, поэтому у пациентов с нарушениями эпидермального барьера и при старческом кератозе целесообразно использование мочевины для повышения гидратации кожи стоп [25–27].

Декспантенол давно известен как один из важных компонентов, входящих в состав средств для наружного ухода за сухой и чувствительной кожей. В тканях декспантенол превращается в пантотеновую кислоту (витамин В5), являющуюся компонентом коэнзима А. В свою очередь, коэнзим А способствует пролиферации клеток, приводя к естественной регенерации кожи. К тому же декспантенол способствует эпидермальной дифференциации, синтезу эпидермальных липидов, а также обладает противовоспалительным эффектом [27–29].

Помимо декспантенола и мочевины, в состав средств по уходу за сухой кожей может входить глицерин. Глицерин, являясь классическим увлажняющим фактором, при пониженном уровне влажности способствует сохранению жидкостно-кристаллического состояния липидов кожи [29, 30].

В ходе открытого рандомизированного наблюдательного исследования, проведенного в Клинике дерматологии, венерологии и аллергологии (Университетская клиника Шлезвиг-Гольштейн-Кампус, Киль, Германия), оценивалась эффективность применения наружных увлажняющих средств, содержащих декспантенол: Бепантол Лосьон для тела Плюс (лосьон А) и Бепантол Лосьон для тела Интенсив (лосьон В) для сухой кожи стоп у 34 пациентов с сахарным диабетом [31].

Исследовался уровень влажности рогового слоя на голених и ступнях с помощью корнеометра; проводилась оценка состояния кожи с помощью видеомикроскопа до применения средств с декспантенолом, в середине исследования (на 15-й день применения) и по окончании исследования (на 29-й день). Пациенты должны были в течение 4 нед. дважды в день выборочно наносить лосьон А или В. Заполнялся также опросник для оценки субъективных ощущений.

В результате исследования было отмечено значительное повышение среднего уровня влажности кожи на 15-й и 29-й дни по сравнению с началом исследования, как на голених, так и на ступнях (по данным корнеометрии) при применении обоих лосьонов (табл. 1) [31].

● **Таблица 1.** Средние показатели уровня влажности кожи исследуемых областей в различные промежутки времени для лосьонов А и В

● **Table 1.** Average values of skin hydration level of the investigated areas at different time intervals for lotions A and B

Время	А		В		р	
	стопа	голень	стопа	голень	стопа	голень
1-й день	35,1	31,7	34,4	31,8	0,401*	0,934*
15-й день	41,1	46,1	40,4	43,5	0,731*	0,056*
29-й день	40,1	42,1	39,0	40,8	0,395*	0,435*

р ≤ 0,05; * – не значимо.

● **Таблица 2.** Результаты сравнения достоверности показателей влажности кожи в различные промежутки времени при использовании лосьонов А и В

● **Table 2.** Results of comparison of reliability of skin hydration values at different time intervals when using lotions A and B

Время	А				В			
	стопа		голень		стопа		голень	
	1-й день	15-й день	1-й день	15-й день	1-й день	15-й день	1-й день	15-й день
15-й день	0,016*	–	< 0,001*	–	0,003*	–	< 0,001*	–
29-й день	0,008*	0,555	< 0,001*	0,0047*	0,019*	0,348	< 0,001*	0,171

* $p \leq 0,05$.

При применении обоих средств уменьшились жалобы на чувство натяжения кожи, сухость, зуд, а также снизилась выраженность шелушения кожи (по данным микроскопии).

Применение лосьона В показало аналогичный результат. Уровень влажности кожи голеней и стоп значительно повысился на 15-й и 29-й дни применения данного средства по сравнению с первым днем использования. Сравнение показателей влажности рогового слоя кожи между 15-м и 29-м днем исследования не обнаружило значимых различий для голеней и стоп (табл. 2) [13].

Между двумя средствами А и В не было отмечено значимых различий при оценке субъективных и объективных показателей в различные периоды исследования. Оба исследуемых средства продемонстрировали хорошую переносимость. Содержащиеся в обоих лосьонах увлажняющие вещества глицерин и декспантенол способствовали повышению уровня гидратации рогового слоя кожи.

Незначительное преимущество лосьона В заключалось в том, что в его состав входили липиды [30]. В группу средств Бепантен также входят Бепантен Плюс и Бепантен Derma Крем-восстановитель для ног. В состав препарата Бепантен Плюс помимо декспантенола входит антисептик хлоргексидина гидрохлорид, который активен против бактерий, имеющих обычно на коже или попавших на кожу в результате загрязнения раны. Препаратом Бепантен Плюс у пациента с СД следует обрабатывать поврежденную в результате натоптыша, педикюра кожу стоп, можно использовать для смазывания трещин, ссадин для предотвращения угрозы инфицирования. Хлоргексидин имеет серьезные преимущества перед другими антисептиками, поскольку у пациентов с СД не должны использоваться спиртосодержащие жидкости, растворы кислот и щелочей. После заживления повреждений возможно применение косметического средства Бепантен Derma Крем-восстановитель для ног, который защищает кожу от чрезмерного ороговения, помогает уменьшить образование новых мозолей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с сахарным диабетом отличаются чувствительной сухой кожей, которая нуждается в особом уходе. Основная задача средств по уходу за кожей ног состоит в повышении гидратации, в восполнении дефицита липидов, сокращении толщины рогового слоя. Лечение сухости кожи и восстановление ее защитных свойств целесообразно в качестве профилактики развития синдрома диабетической стопы [31, 32]. Важное место в профилактике занимает подиатрический уход за стопой, который включает обработку проблемных зон стопы, удаление участков гиперкератоза, использование увлажняющих и питательных кремов для кожи стоп [4, 9, 32].

Информированность пациентов о правильном уходе за ногами недостаточно высока, что требует соответствующих мер по обучению. Помимо использования средств по уходу за кожей, пациенты группы высокого риска должны быть обучены и другим правилам профилактики язвенных дефектов стоп: ежедневный осмотр и гигиенические мероприятия, правильная обработка ногтей и мозолей, отказ от использования острых предметов, правильный выбор обуви, отказ от ношения открытой обуви, проверка внутренней поверхности обуви рукой перед надеванием, правильная обработка мелких повреждений кожи, своевременное обращение к врачу [31, 32].

Достижение целевых показателей гликемии и липидов, своевременный контроль и лечение периферической нейропатии и сердечно-сосудистых факторов риска, лечение сопутствующих заболеваний, регулярные осмотры в кабинетах диабетической стопы, регулярный и адекватный уход за кожей стоп, сохраняющий ее гибкость, эластичность и защитные свойства, позволяют предотвратить обширное повреждение тканей, предупредить образование язвенных дефектов и снизить риск ампутации нижних конечностей. 

Поступила / Received 17.06.2020

Поступила после рецензирования / Revised 01.07.2020

Принята в печать / Accepted 01.07.2020

Список литературы

1. 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.
2. Сирмайс Н.С., Цыкин А.А., Кузнецова Ю.К. Ксероз кожи. Решение проблемы наружными средствами. *РМЖ*. 2015;(9):496–499. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/aktualnaya_problema/Kseroz_koghi_Reshenie_problemy_narughnyimi_sredstvami/#ixzz6RjGzkCEo.
3. Гурьева И.В. Факторы риска развития синдрома диабетической стопы. *РМЖ*. 2003;(4):338–342. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Factory_riska_razvitiya_sindroma_diabicheskoy_stopy/
4. Удовиченко О.В. Роль препаратов мочевины для местного применения в профилактике поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. 2014;(4):4–9. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/rol_preparatov_mocheviny_dlya

- mestnogo_primeneniya_v_profylaktike_porazheniy_nizhnikh_konechnostey_u.html.
- Храмлилин В.Н., Завьялов А.Н., Демидова И.Ю. Диагностика и лечение ранних стадий диабетической полинейропатии. *Медицинский совет*. 2020;(7):56–65. doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-56-65.
 - Tesfaye S., Selvarajah D., Gandhi R., Greig M., Shill P., Fang F., Wilkinson I.D. Diabetic Peripheral Neuropathy May Not Be as Its Name Suggests: Evidence From Magnetic Resonance Imaging. *Pain*. 2016;157(1):72–80. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000465.
 - Tesfaye S., Chaturvedi N., Eaton S.E.M., Ward J.D., Christos Manes C., Tiroviste C. et al. Vascular Risk Factors and Diabetic Neuropathy. *N Engl J Med*. 2005;352(4):341–350. doi: 10.1056/NEJMoa032782.
 - Гурьева И.В., Марченкова Е.С., Онухина Ю.С., Бегма И.В., Слонимская Г.С., Ноздрин В.И. Эффективность лечения кожи стоп больных диабетической полинейропатией препаратом Уродерм. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. 2017;(29):8–12. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/7a1/uroderm.pdf>.
 - Удовichenko O.B., Бублик Е.В. Сравнительный анализ эффективности препарата Бальзамед-интенсив и традиционного крема при сухости кожи стоп у больных сахарным диабетом (открытое перекрестное исследование). *Сахарный диабет*. 2007;(1):42–44. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18061416>.
 - Yosipovitch G., Hodak E., Vardi P., Shraga I., Karp M., Sprecher E., David M. The prevalence of cutaneous manifestations in IDDM patients and their association with diabetic risk factors and microvascular complications. *Diabetes Care*. 1998;21(4):505–509. doi: 10.2337/diacare.21.4.506.
 - Полунина О.С., Бахмутова Э.Г., Орлова Е.А. Роль современных наружных средств в профилактике и лечении синдрома диабетической стопы. *РМЖ*. 2015;(19):1184–1186. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Roly_sovremennyh_naruzhnyh_sredstv_v_profylaktike_i_lechenii_diabeticheskoy_stopy/#ixzz6RjzWiAP.
 - Kraft J.N., Lynde C.W. Moisturizers: what they are and a practical approach to product selection. *Skin Therapy Lett*. 2005;10(5):1–8. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15986082/>
 - Piérard G.E., Seité S., Hermanns-Lê T., Delvenne P., Scheen A., Piérard-Franchimont C. The skin landscape in diabetes mellitus. Focus on dermo-cosmetic management. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013;6:127–135. doi: 10.2147/CCID.S43141.
 - Proksch E., Nissen H.-P. Dexpanthenol enhances skin barrier repair and reduces inflammation after sodium lauryl sulfate induced irritation. *J Dermatol Treatm*. 2002;13(4):173–178. doi: 10.1080/09546630212345674.
 - Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Сухость кожи. Причины и механизмы возникновения. Принципы коррекции. *Журнал дерматовенерологии и косметологии*. 2002;(2):10–13. Режим доступа: http://www.dermatolog4you.ru/stat/derm_kosm/suchost_skin.html.
 - Sakai S., Kikuchi K., Satoh J., Tagami H., Inoue S. Functional properties of the stratum corneum in patients with diabetes mellitus: similarities to senile xerosis. *Br J Dermatol*. 2005;153(2):319–323. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06756.x.
 - Курушина О.В., Барулин А.Е., Карпухина Д.В. Маркеры повреждения периферической нервной системы при сахарном диабете. *Медицинский совет*. 2017;(11):23–26. doi: 10.21518/2079-701X-2017-11-23-26.
 - Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А., Буркашаев С.А., Котельникова Е.В. Изменения кожи и слизистой полости рта при сахарном диабете и их профилактика. *Медицинский совет*. 2017;(3):54–57. doi: 10.21518/2079-701X-2017-3-54-57.
 - Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Современные представления о структуре и функции кожного барьера и терапевтические возможности коррекции нарушений. *РМЖ*. 2004;(18):1082–1085. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Sovremennyye_predstavleniya_o_strukture_i_funkcii_kognogo_baryera_i_terapiyicheskie_vozmognosti_korrekcii_ego_narusheniy.
 - Seite S., Khemis A., Rougier A., Ortonne J.P. Importance of treatment of skin xerosis in diabetes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(5):607–609. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03807.x.
 - Proksch E., Fölster-Holst R., Jensen J.-M. Skin barrier function, epidermal proliferation and differentiation in eczema. *J Dermatol Sci*. 2006;43(3):159–169. doi: 10.1016/j.jdermsci.2006.06.003.
 - Park H.-Y., Kim J.-H., Jung M., Chung C.H., Hasham R., Park C.S., Choiet E.H. A long-standing hyperglycaemic condition impairs skin barrier by accelerating skin ageing process. *Exp Dermatol*. 2011;20(12):969–974. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01364.x.
 - Tronnier H., Wiebusch M., Heinrich U., Stute R. Surface evaluation of living skin. *Adv Exp Med Biol*. 1999;455:507–516. doi: 10.1007/978-1-4615-4857-7_75.
 - Баккер К., Апельквист Д., Липски Б.А., Ван Неттен Д., Шанер Н.К. Руководство и документы Международной рабочей группы по диабетической стопе 2015 г. по профилактике и лечению заболеваний стопы при диабете: достижение доказательного консенсуса (сокращенная русскоязычная версия). *Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б.М. Костюченко*. 2016;3(2):59–70. doi: 10.17650/2408-9613-2016-3-2-59-70.
 - Heinrich U., Koop U., Leneveu-Duchemin M.C., Osterrieder K., Biefeldt S., Chkarnat C. et al. Multicentre comparison of skin hydration in terms of physical, physiological- and product-dependent parameters by the capacitive method (Corneometer CM 825). *Int J Cosmet Sci*. 2003;25(1–2):45–53. doi: 10.4236/ce.2011.24049.
 - Pham H.T., Exelbert L., Segal-Owens A.C., Veves A. A prospective, randomized, controlled double-blind study of a moisturizer for xerosis of the feet in patients with diabetes. *Ostomy Wound Manage*. 2002;48(5):30–36. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12046488/>
 - Rodrigues L.M., Pinto P.C., Magro J.M., Fernandes M., Alves J. Exploring the influence of skin perfusion on transepidermal water loss. *Skin Res Technol*. 2004;10(4):257–262. doi: 10.1111/j.1600-0846.2004.00080.x.
 - Piérard G.E., Seité S., Hermanns-Lê T., Delvenne P., Scheen A., Piérard-Franchimont C. The skin landscape in diabetes mellitus. Focus on dermo-cosmetic management Clinical, Cosmetic and Investigational. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013;6:127–135. doi: 10.2147/CCID.S43141.
 - Sakai S., Kikuchi K., Satoh J., Tagami H., Inoue S. Functional properties of the stratum corneum in patients with diabetes mellitus: similarities to senile xerosis. *Br J Dermatol*. 2005;153(2):319–323. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06756.x.
 - Pavicic T., Korting H.C. Xerosis and callus formation as a key to the diabetic foot syndrome: Dermatologic view of the problem and its management. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2006;4(11):935–941. doi: 10.1111/j.1610-0387.2006.06123.x.
 - Proksch E., de Bony R., Trapp S., Boudon S. Topical Use of Dexpanthenol: A 70th Anniversary Article. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(8):766–773. doi: 10.1080/09546634.2017.1325310.
 - Edmonds M. Diabetic foot ulcers. *Drugs*. 2006;66(7):913–929. doi: 10.2165/00003495-200666070-00003.

References

- Biryukova E.V. Complications in diabetes mellitus: diabetic neuropathy focus. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(4):48–52. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-4-48-52.
- Sirmays N.S., Tsykin A.A., Kuzneysova Yu.K. Xerosis of the skin. The solution of the problem by external means. *RMZh = RMI*. 2015;(9):496–499. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/aktualnaya_problema/Kseroz_koghi_Reshenie_problemy_naruzhnyh_sredstvami/#ixzz6RjzGzCEo.
- Gureva I.V. Risk factors for diabetic foot syndrome. *RMZh = RMI*. 2003;(4):338–342. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Faktyory_riska_razvitiya_sindroma_diabeticheskoy_stopy/Udovichenko_O.V._Topical_Urea_Preparations_for_the_Prevention_of_Lower_Extremities_Lesions_in_Diabetic_Patients._Effektivnaya_farmakoterapiya._Endokrinologiya_=_Effective_Pharmacotherapy._Endocrinology_.2014;\(4\):4–9.](https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Faktyory_riska_razvitiya_sindroma_diabeticheskoy_stopy/Udovichenko_O.V._Topical_Urea_Preparations_for_the_Prevention_of_Lower_Extremities_Lesions_in_Diabetic_Patients._Effektivnaya_farmakoterapiya._Endokrinologiya_=_Effective_Pharmacotherapy._Endocrinology_.2014;(4):4–9.) (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/rol_preparatov_mocheviny_dlya_mestnogo_primeneniya_v_profylaktike_porazheniy_nizhnikh_konechnostey_u.html.
- Khramilin V.N., Zavyalov A.N., Demidova I.Yu. Diagnosis and treatment of the early stages of diabetic polyneuropathy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(7):56–65. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-56-65.
- Tesfaye S., Selvarajah D., Gandhi R., Greig M., Shill P., Fang F., Wilkinson I.D. Diabetic Peripheral Neuropathy May Not Be as Its Name Suggests: Evidence From Magnetic Resonance Imaging. *Pain*. 2016;157(1):72–80. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000465.
- Tesfaye S., Chaturvedi N., Eaton S.E.M., Ward J.D., Christos Manes C., Tiroviste C. et al. Vascular Risk Factors and Diabetic Neuropathy. *N Engl J Med*. 2005;352(4):341–350. doi: 10.1056/NEJMoa032782.
- Guryeva I.V., Marchenkova Ye.S., Onuchina Yu.S., Begma I.V., Slonimskaya G.S., Nozdryn V.I. The Effectiveness of the feet skin treatment of patients with diabetic polyneuropathy using the drug Uroderm. *Effektivnaya farmakoterapiya. Endokrinologiya = Effective Pharmacotherapy. Endocrinology*. 2017;(29):8–12 (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/7a1/uroderm.pdf>.
- Udovichenko O.V., Bublik E.V. Comparative analysis of the effectiveness of Balsamed-Intensive and traditional cream for dry feet in patients with diabetes mellitus (open cross-examination). *Saharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2007;(1):42–44. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18061416>.
- Yosipovitch G., Hodak E., Vardi P., Shraga I., Karp M., Sprecher E., David M. The prevalence of cutaneous manifestations in IDDM patients and their association with diabetic risk factors and microvascular complications. *Diabetes Care*. 1998;21(4):505–509. doi: 10.2337/diacare.21.4.506.
- Polunina O.S., Bakhmutova E.G., Orlova E.A. The role of modern outdoor products in prevention and treatment of diabetic foot syndrome. *RMZh = RMI*. 2015;(19):1184–1186. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Roly_sovremennyh_naruzhnyh_sredstv_v_profylaktike_i_lechenii_diabeticheskoy_stopy/#ixzz6RjzWiAP.
- Kraft J.N., Lynde C.W. Moisturizers: what they are and a practical approach to product selection. *Skin Therapy Lett*. 2005;10(5):1–8. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15986082/>
- Piérard G.E., Seité S., Hermanns-Lê T., Delvenne P., Scheen A., Piérard-Franchimont C. The skin landscape in diabetes mellitus. Focus on dermo-cosmetic management. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013;6:127–135. doi: 10.2147/CCID.S43141.
- Proksch E., Nissen H.-P. Dexpanthenol enhances skin barrier repair and reduces inflammation after sodium lauryl sulfate induced irritation. *J Dermatol Treatm*. 2002;13(4):173–178. doi: 10.1080/09546630212345674.
- Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Dry skin. Causes and mechanisms of occurrence. Principles of correction. *Zhurnal dermatovenerologii i kosmetologii = Journal of Dermatovenereology and Cosmetology*. 2002;(2):10–13. (In Russ.) Available at: http://www.dermatolog4you.ru/stat/derm_kosm/suchost_skin.html.

- Russ.) Available at: http://www.dermatolog4you.ru/stat/derm_kosm/suchost_skin.html.
16. Sakai S., Kikuchi K., Satoh J., Tagami H., Inoue S. Functional properties of the stratum corneum in patients with diabetes mellitus: similarities to senile xerosis. *Br J Dermatol.* 2005;153(2):319–323. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06756.x.
 17. Kurushina O.V., Barulin A.E., Karpukhina D.V. Markers of peripheral nervous system lesion in diabetes mellitus. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2017;(11):23–26. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-11-23-26.
 18. Verebovoy A.F., Sharonova L.A., Burakshaev S.A., Kotelnikova E.V. Changes of skin and oral mucosa in diabetes mellitus and their prevention. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2017;(3):54–57. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-3-54-57.
 19. Belousova T.A., Goryachkina M.V. Modern ideas about the structure and function of the skin barrier and therapeutic possibilities for correcting disorders. *RMZh = RMJ.* 2004;(18):1082–1085. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Sovremennyye_predstavleniya_o_strukture_i_funkcii_kognnogo_baryera_i_terapiyevicheskikh_vozmozhnosti_korrekcii_ego_naruseniy/
 20. Seite S., Khemis A., Rougier A., Ortonne J.P. Importance of treatment of skin xerosis in diabetes. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2011;25(5):607–609. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03807.x.
 21. Proksch E., Fölster-Holst R., Jensen J.-M. Skin barrier function, epidermal proliferation and differentiation in eczema. *J Dermatol Sci.* 2006;43(3):159–169. doi: 10.1016/j.jdermsci.2006.06.003.
 22. Park H.-Y., Kim J.-H., Jung M., Chung C.H., Hasham R., Park C.S., Choi E.H. A long-standing hyperglycaemic condition impairs skin barrier by accelerating skin ageing process. *Exp Dermatol.* 2011;20(12):969–974. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01364.x.
 23. Tronnier H., Wiebusch M., Heinrich U., Stute R. Surface evaluation of living skin. *Adv Exp Med Biol.* 1999;455:507–516. doi: 10.1007/978-1-4615-4857-7_75.
 24. Bakker K., Apelqvist J., Lipsky B.A., Van Netten J.J., Schaper N.C. Manual and documents of International Working Group on the Diabetic Foot 2015 for prevention and treatment of diabetic foot diseases: the achievement of argumentative consensus (Russian cut version). *Rany i ranevye infektsii. Zhurnal imeni prof. B.M. Kostyuchyanka = Wounds and Wound Infections. The prof. B.M. Kostyuchenok Journal.* 2016;3(2):59–70. (In Russ.) doi: 10.17650/2408-9613-2016-3-2-59-70.
 25. Heinrich U., Koop U., Leneveu-Duchemin M.C., Osterrieder K., Bielfeldt S., Chkarnat C. et al. Multicentre comparison of skin hydration in terms of physical, physiological- and product-dependent parameters by the capacitive method (Corneometer CM 825). *Int J Cosmet Sci.* 2003;25(1–2):45–53. doi: 10.4236/ce.2011.24049.
 26. Pham H.T., Exelbert L., Segal-Owens A.C., Veves A. A prospective, randomized, controlled double-blind study of a moisturizer for xerosis of the feet in patients with diabetes. *Ostomy Wound Manage.* 2002;48(5):30–36. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12046488/>
 27. Rodrigues L.M., Pinto P.C., Magro J.M., Fernandes M., Alves J. Exploring the influence of skin perfusion on transepidermal water loss. *Skin Res Technol.* 2004;10(4):257–262. doi: 10.1111/j.1600-0846.2004.00080.x.
 28. Pirard G.E., Seité S., Hermanns-Lê T., Delvenne P., Scheen A., Piérard-Franchimont C. The skin landscape in diabetes mellitus. Focus on dermo-cosmetic management Clinical, Cosmetic and Investigational. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2013;6:127–135. doi: 10.2147/CCID.S43141.
 29. Sakai S., Kikuchi K., Satoh J., Tagami H., Inoue S. Functional properties of the stratum corneum in patients with diabetes mellitus: similarities to senile xerosis. *Br J Dermatol.* 2005;153(2):319–323. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06756.x.
 30. Pavicic T., Korting H.C. Xerosis and callus formation as a key to the diabetic foot syndrome: Dermatologic view of the problem and its management. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006;4(11):935–941. doi: 10.1111/j.1610-0387.2006.06123.x.
 31. Proksch E., de Bony R., Trapp S., Boudon S. Topical Use of Dexpantenol: A 70th Anniversary Article. *J Dermatolog Treat.* 2017;28(8):766–773. doi: 10.1080/09546634.2017.1325310.
 32. Edmonds M. Diabetic foot ulcers. *Drugs.* 2006;66(7):913–929. doi: 10.2165/00003495-200666070-00003.

Информация об авторах:

Светлова Ольга Владимировна, к.м.н., заведующая кабинетом реабилитации и профилактики инвалидности вследствие сахарного диабета сектора реабилитации и профилактики инвалидности вследствие эндокринной патологии и формирования здорового образа жизни Федерального центра научно-методического и методологического обеспечения развития системы комплексной реабилитации и абилитации инвалидов и детей-инвалидов, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации; 127486, Россия, Москва, ул. Ивана Сусанина, д. 3; РИНЦ: SPIN: 9741-5538; e-mail: merylan@yandex.ru

Гурьева Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая сектором реабилитации и профилактики инвалидности вследствие эндокринной патологии и формирования здорового образа жизни Федерального центра научно-методического и методологического обеспечения развития системы комплексной реабилитации и абилитации инвалидов и детей-инвалидов, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации; 127486, Россия, Москва, ул. Ивана Сусанина, д. 3; кафедра эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; Scopus Author ID: 6506136606; РИНЦ: SPIN: 9376-7686; e-mail: igurieva@mail.ru

Воронин Александр Викторович, к.м.н., заведующий кабинетом диабетической стопы сектора реабилитации и профилактики инвалидности вследствие эндокринной патологии и формирования здорового образа жизни Федерального центра научно-методического и методологического обеспечения развития системы комплексной реабилитации и абилитации инвалидов и детей-инвалидов, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации; 127486, Россия, Москва, ул. Ивана Сусанина, д. 3; РИНЦ: SPIN: 1816-9417

Савченко Любовь Сергеевна, специалист кабинета здорового образа жизни сектора реабилитации и профилактики инвалидности вследствие эндокринной патологии и формирования здорового образа жизни Федерального центра научно-методического и методологического обеспечения развития системы комплексной реабилитации и абилитации инвалидов и детей-инвалидов, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации; 127486, Россия, Москва, ул. Ивана Сусанина, д. 3; РИНЦ: SPIN: 2788-2707

Information about the authors:

Olga V. Svetlova, Cand. of Sci. (Med.), Department of rehabilitation and prevention of disability in diabetes mellitus of sector of rehabilitation and prevention of disability due to endocrine pathology and formation of a healthy lifestyle of Federal center for scientific, methodic and methodological support for the development of comprehensive rehabilitation and habilitation of disabled people and disabled children on the basis, Federal State Budget Institution "Federal Bureau of Medical and Social Expertise" of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation; 3, Ivan Susanin St., Moscow, 127486, Russia

Irina V. Gurieva, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Sector of rehabilitation and prevention of disability due to endocrine pathology and formation of a healthy lifestyle of Federal center for scientific, methodic and methodological support for the development of comprehensive rehabilitation and habilitation of disabled people and disabled children on the basis, Federal State Budget Institution "Federal Bureau of Medical and Social Expertise" of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation; 3, Ivan Susanin St., Moscow, 127486, Russia; 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; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Scopus Author ID: 6506136606

Alexander V. Voronin, Cand. of Sci. (Med.), Department of diabetic foot of sector of rehabilitation and prevention of disability due to endocrine pathology and formation of a healthy lifestyle of Federal center for scientific, methodic and methodological support for the development of comprehensive rehabilitation and habilitation of disabled people and disabled children on the basis, Federal State Budget Institution "Federal Bureau of Medical and Social Expertise" of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation; 3, Ivan Susanin St., Moscow, 127486, Russia

Lubov S. Savchenko, Department of healthy lifestyle of sector of rehabilitation and prevention of disability due to endocrine pathology and formation of a healthy lifestyle of Federal center for scientific, methodic and methodological support for the development of comprehensive rehabilitation and habilitation of disabled people and disabled children on the basis, Federal State Budget Institution "Federal Bureau of Medical and Social Expertise" of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation; 3, Ivan Susanin St., Moscow, 127486, Russia

Современные принципы диагностики и терапии постменопаузального остеопороза: фокус на бисфосфонаты

И.Б. Беляева¹, ORCID: 0000-0002-7981-6349, e-mail: belib@mail.ru

В.И. Мазуров¹, ORCID: 0000-0002-0797-2051, e-mail: maz.nwgm@yandex.ru

А.Л. Чудинов², ORCID: 0000-0002-7675-5683, e-mail: anton-chudinov@mail.ru

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

² Клиническая ревматологическая больница №25; 190068, Россия, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, д. 30

Резюме

В статье представлена актуальная проблема постменопаузального остеопороза (ОП) в современной медицине, обусловленная социальными и экономическими последствиями переломов. Освещены патогенетические механизмы формирования ОП, свидетельствующие о том, что во время постменопаузы на фоне дефицита эстрогенов отмечается нарушение процессов костного ремоделирования с повышением резорбции костной ткани и снижением костеобразования. Представлены современные рекомендации патогенетической терапии ОП, в которых отмечено, что препаратами первого выбора являются лекарственные средства класса бисфосфонатов (БФ). Способность БФ подавлять патологическую резорбцию костной ткани и стимулировать образование кости определяет их лечебное действие при ОП. Одним из препаратов класса БФ является алендронат. При лечении алендронатом происходит подавление процессов резорбции остеокластами и восстановление процессов метаболизма костной ткани до пременопаузального уровня, предотвращаются микроархитектурные нарушения и потери костной ткани. Продemonстрировано, что процессы костного метаболизма остаются стабильными при длительном лечении алендронатом в течение 10 лет, при этом накопление препарата в кости не приводит к излишней супрессии костного обмена, а напротив, остается на пременопаузальном уровне. Представлены данные международных и российских рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РКИ), которые свидетельствуют о высокой эффективности алендроната в дозе 70 мг 1 раз/нед при лечении первичного ОП у женщин в постменопаузе: он оказывал положительный эффект на минеральную плотность костной ткани (МПК), уменьшал болевой синдром и вследствие этого снижал ограничение физической активности пациенток. Отмечена достаточно хорошая переносимость препарата, побочные эффекты в группе лечения были сопоставимы с таковыми в группе плацебо. Анализ действия алендроната показывает, что он обладает последствием в течение 12-месячного периода после окончания лечения в отношении МПК позвоночника и, следовательно, является эффективным препаратом для лечения постменопаузального ОП.

Ключевые слова: постменопаузальный остеопороз, бисфосфонаты, алендроновая кислота, алендронат, остеопоротические переломы

Для цитирования: Беляева И.Б., Мазуров В.И., Чудинов А.Л. Современные принципы диагностики и терапии постменопаузального остеопороза: фокус на бисфосфонаты. *Медицинский совет*. 2020;(11):146–153. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-146-153.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern principles for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis: a focus on bisphosphonates

Irina B. Belyaeva¹, ORCID: 0000-0002-7981-6349, e-mail: belib@mail.ru

Vadim I. Mazurov¹, ORCID: 0000-0002-0797-2051, e-mail: maz.nwgm@yandex.ru

Anton L. Chudinov², ORCID: 0000-0002-7675-5683, e-mail: anton-chudinov@mail.ru

¹ I.I. Mechnikov North-West State Medical University; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

² Clinical Rheumatological Hospital No. 25; 30, Bolshaya Podyachskaya St., St Petersburg, 190068, Russia

Abstract

The article presents the relevance of the problem of postmenopausal osteoporosis (OP) in modern medicine, due to the social and economic consequences of fractures. The pathogenetic mechanisms of its formation are highlighted, indicating that during postmenopausal women amid estrogen deficiency, there is a violation of bone remodeling processes with increased bone resorption and decreased bone formation. Modern recommendations of the pathogenetic therapy of OP are presented, in which it is noted that the drugs of the first choice are drugs of the bisphosphonate class (BF). The ability of BF to suppress the pathological resorption of bone tissue and stimulate bone formation determines their therapeutic effect in OP. One of the drugs of the BF class is alendronate. In the treatment with alendronate, the processes of resorption by osteoclasts are suppressed and the processes of bone metabolism are restored to the premenopausal level, microarchitectural disturbances and bone loss are prevented. It has been demonstrated that the processes of bone metabolism remain stable during prolonged treatment with alendronate for 10 years, while the accumulation of the drug in the bone does not lead to excessive suppression of bone metabolism, but rather

remains at the premenopausal level. The data of international and Russian randomized placebo-controlled trials (RCTs) are presented, which indicate the high effectiveness of alendronate at a dose of 70 mg 1 time / week in the treatment of primary OP in postmenopausal women: it had a positive effect on bone mineral density (BMD), reduced pain and, as a result, reduced the restriction of physical activity of patients. Quite good tolerability of the drug was noted, side effects in the treatment group were comparable to those in the placebo group. An analysis of the action of alendronate shows that it has an aftereffect within a 12-month period after the end of treatment in relation to the BMD of the spine.

Keywords: postmenopausal osteoporosis, bisphosphonates, alendronic acid, alendronate, osteoporotic fractures

For citation: Belyaeva I.B., Mazurov V.I., Chudinov A.L. Modern principles for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis: a focus on bisphosphonates. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(11):146–153. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-146-153.

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

ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз (ОП) – это системное метаболическое заболевание скелета, характеризующееся повышенной склонностью к малотравматичным переломам костей вследствие снижения костной массы и нарушения качества костной ткани [1–3]. ОП выявляется у 30,5% женщин и у 22,8% мужчин старше 50 лет. Основная доля приходится на постменопаузальный и сенильный остеопороз, что составляет более 85% всех его клинических вариантов. ОП или низкая минеральная плотность кости является одним из основных факторов риска переломов, особенно у взрослых. За первые 5 лет после наступления менопаузы потеря костной массы у женщин может составить до 1/3 костной массы, утраченной за всю жизнь [4; 5; 6, с. 9–12; 7, с. 44; 8; 9, с. 48; 10; 11].

Наиболее типичными локализациями переломов для ОП являются: переломы проксимального отдела бедренной кости, компрессионные переломы позвонков, переломы дистального отдела предплечья и проксимального отдела плечевой кости. Так, для 50-летней женщины риск перелома позвоночника составляет в среднем 15,5%, шейки бедра – 17,5%, костей запястья – 16,0%, а любого из трех участков скелета – 39,7% [12–25]. Частота остеопоротических переломов значительно повышается с возрастом. По данным ВОЗ, переломы проксимального отдела бедренной кости ставят остеопороз на 4-е место среди всех причин инвалидности и смертности [4].

ЭТАПЫ ПАТОГЕНЕЗА ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

Наиболее значимым механизмом развития постменопаузального остеопороза является нарушение процессов костного ремоделирования: резорбция превалирует над костеобразованием. Выделяют две фазы потери костной массы: быструю и медленную. Быстрая потеря костной массы у женщин связана с дефицитом эстрогенов в первые 5–10 лет постменопаузы. При отсутствии адекватного лечения ежегодная потеря может достигать 3–5% костной массы [26, с. 24].

С наступлением менопаузы растет скорость ремоделирования кости. Дефицит эстрогенов приводит к повышению продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа, колониестимулирующих факторов, простагландина-Е 20) и к снижению продукции транс-

формирующего фактора роста бета и остеопротегина. Это приводит к стимуляции дифференцировки и активности остеокластов и, следовательно, к повышению костной резорбции. Высокая активность остеокластов вызывает перфорацию трабекул в месте резорбции, что ведет к нарушению микроархитектоники кости и снижению ее прочности [12; 27, с. 77–105; 28].

Медленная потеря костной массы связана со вторичным гиперпаратиреозом на фоне дефицита витамина D и недостаточного поступления кальция в костную ткань. Установлено, что костная потеря развивается вследствие изменения чувствительности одного или многих эффекторных органов, реагирующих на воздействие паратгормона. При этом в костной ткани усиливается резорбция, а в почках компенсаторно уменьшается выведение ионов кальция, что связано с пониженной чувствительностью фермента альфа-гидроксилазы к паратгормону. В связи с уменьшением образования витамина D₃ формируется дефицит кальция вследствие нарушения его всасывания в кишечнике. Дефицит кальция особенно выражен при его недостатке в продуктах питания, а также при дефиците эстрогенов в менопаузе [9].

Факторы риска развития ОП представлены в табл.

Основными факторами риска развития переломов при ОП являются:

- 1) падения (поскольку переломы бедра происходят только в результате падения или минимальной травмы). Риск падения возрастает при низкой физической активности,

● **Таблица.** Факторы риска развития ОП [29]

● **Table.** Risk Factors for Osteoporosis [29]

Немодифицируемые факторы	Модифицируемые факторы
• Предшествующие переломы • Возраст старше 65 лет • Низкая МПК • Женский пол • Белая раса • Семейный анамнез ОП или переломов • Гипогонадизм • Преждевременная или ранняя менопауза у женщин • Прием глюкокортикоидов • Перенесенная трансплантация органов • Длительная иммобилизация	• Низкое потребление кальция • Дефицит витамина Д • Склонность к падениям • Низкий индекс массы тела • Низкая физическая активность • Курение

использовании более 4-х лекарственных препаратов одновременно, применении транквилизаторов;

- 2) перелом(ы) в анамнезе. При наличии одного компрессионного перелома риск развития нового перелома позвонка или шейки бедра возрастает вдвое независимо от минеральной плотности кости;
- 3) низкая масса тела, недостаточная физическая активность и курение являются дополнительными факторами риска переломов [30].

Учитывая многочисленные этиологические факторы, способствующие развитию ОП, можно думать о гетерогенном характере данного заболевания, сложном многоступенчатом развитии патологического процесса, что предполагает комплексный подход к его фармакотерапии и необходимость тщательного обследования пациентов с этой патологией.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

В перечень лабораторных методов, необходимых для обследования больной с постменопаузальным ОП или подозрением на него, входят определение в сыворотке крови уровня ионизированного кальция, общего кальция и фосфора, костной фракции щелочной фосфатазы, витамина Д [25(OH)D], остеокальцина, а в моче – суточной экскреции кальция, фосфора и уровня дезоксипиридинолина. У пациентов с переломами позвонков определяются общий белок и белковые фракции для дифференциальной диагностики с миеломной болезнью [4, 9, 26].

Инструментальные методы обследования включают проведение рентгенографии костей и измерение минеральной плотности костной ткани методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA – денситометрия) [9].

Следует отметить, что рентгенография костей относится к методам поздней диагностики ОП, когда потери костной массы составляют 20–30 %. Косвенными рентгенологическими признаками ОП являются: повышение прозрачности и исчезновение поперечных трабекул в телах позвонков, истончение и повышенная контрастность замыкательных пластинок тел позвонков, истончение кортикального слоя трубчатых костей. Наиболее достоверными признаками ОП являются патологические компрессионные переломы тел позвонков. При выраженных формах ОП выявляется снижение высоты тел позвонков, их деформация по типу клиновидной или двояковогнутой (т.н. рыбы позвонки).

Проведение DXA показано женщинам в возрасте 65 лет и старше; женщинам в постменопаузе до 65 лет, имеющим факторы риска ОП и переломов; мужчинам в возрасте 70 лет и старше; мужчинам в возрасте моложе 70 лет, имеющим факторы риска ОП и переломов; пациентам, перенесшим низкотравматичные переломы; пациентам с заболеваниями или состояниями, ассоциирующимися с низкой костной массой или костными потерями; пациентам, принимающим лекарственные средства, кото-

рые могут вызвать снижение костной массы или костные потери; любому пациенту, которому планируется лечение ОП; любому пациенту, которому проводится терапия ОП для оценки эффекта лечения [26].

Результаты исследования оцениваются по Т-критерию в процентах от пиковой костной массы у лиц соответствующего пола и в величинах стандартного отклонения (SD). Одновременно рассчитывается Z-критерий в процентах от полового и возрастного норматива или в величинах SD. Величина SD по Т-критерию от –1 до –2,5 трактуется как остеопения, при отклонении SD более –2,5 диагностируется остеопороз, причем при снижении минеральной плотности кости ниже –2,5 SD и наличии хотя бы одного патологического перелома можно говорить о тяжелой форме остеопороза. У мужчин старше 50 лет и женщин в период пери- и постменопаузы, принимающих глюкокортикоиды, диагноз ОП ставится при значениях Т-критерия –1,5 SD и ниже. У женщин в пременопаузе и у мужчин моложе 50 лет используется Z-критерий, при его значениях $\leq -2,0$ SD диагностируется снижение костной массы [22].

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

Немедикаментозные методы лечения ОП включают образовательные программы для пациентов, отказ от вредных привычек (прекращение курения, ограничение употребления кофе и алкоголя), адекватную физическую активность (ходьба, лечебная гимнастика), профилактику падений, адекватное употребление кальция (в возрасте старше 55 лет употребление кальция должно составлять 1000–1500 мг/сут), рациональное питание, которое должно включать молочные продукты, рыбу, сельдерей, кунжут.

В настоящее время для лечения ОП используется широкий арсенал лекарственных средств: бисфосфонаты (БФ) (алендроновая кислота, ибандроновая кислота, ризендронат, золендроновая кислота), моноклональное антитело к RANKL (деносумаб), паратиреоидный гормон (терипаратид) и стронция ранелат (вторая линия), которые назначаются на фоне базовой терапии препаратами витамина Д, его активных метаболитов и кальция. На основании большого научного и клинического опыта, накопленного за последние десятилетия, в большинстве стран мира, в том числе в России, разработаны консенсусы и клинические рекомендации по лечению остеопороза [31, 32].

С точки зрения доказательной медицины БФ рассматриваются сегодня в качестве препаратов первой линии в лечении постменопаузального ОП. Известно, что первые исследования воздействия БФ на кость были проведены более 30 лет назад, однако их активное применение в лечении таких пациентов начато исключительно в последние 10–15 лет. Разработка нескольких поколений препаратов БФ с различной антирезорбтивной активностью и модифицирующими свойствами сделала этот класс соединений перспективным в лечении ОП. Установлено, что в результате фармакотерапии БФ можно достигнуть существенного сокращения потерь костной массы, добиться нормализации показателей костного обмена, снижения

риска возникновения переломов и, следовательно, улучшения качества жизни пациентов с этой патологией.

Многочисленные экспериментальные исследования, проведенные на биологических моделях, позволили установить, что БФ имеют уникальную способность активно и длительно накапливаться в костной ткани, преимущественно в зонах ее резорбции, и образовывать прочные хелатные комплексы с ионами кальция в кристаллах костного гидроксиапатита [33, 34]. Ионы водорода и ферменты, которые остеокласты секретируют в пространство между собой и поверхностью кости, индуцируют резорбцию костной ткани. БФ блокируют эту секрецию, замедляя костную резорбцию, что, в свою очередь, находит отражение в снижении уровня маркеров костного ремоделирования. Ключевым моментом молекулярного механизма антирезорбтивного действия азотсодержащих БФ является торможение фермента фанезидифосфатсинтетазы, за счет чего происходит ингибирование мевалонатного пути биосинтеза холестерина в остеокластах, прекращение пренилирования специфических низкомолекулярных G-белков и потенцирование апоптоза остеокластов [35]. БФ могут рециклироваться, т.е. возвращаться в системный кровоток из резорбированной остеокластами поверхности кости. Такие молекулы БФ, высвободившиеся из костной ткани, могут присоединяться к другому участку кости.

Бисфосфонаты – уникальные препараты антирезорбтивной терапии, имеющие свойство длительно аккумулироваться в костной ткани, за счет чего риск переломов у пациентов с остеопорозом остается низким даже в течение нескольких лет после завершения лечения. С учетом этих особенностей клинического действия БФ концепция «лекарственных каникул» одобрена во всем мире. Другие препараты для лечения ОП не обладают таким эффектом: они быстро выводятся из организма и их не следует отменять. Принимая во внимание разнородность информации и отсутствие консенсуса, вопрос о возможности назначения и длительности лекарственных каникул должен решаться врачом индивидуально для каждого пациента с остеопорозом, получающего терапию БФ.

Одним из препаратов класса БФ является алендронат (Биносто). Установлено, что при лечении алендронатом происходит подавление процессов резорбции остеокластами и восстановление процессов метаболизма костной ткани до пременопаузального уровня, что предотвращает микроархитектурные нарушения и потери костной ткани. Важно подчеркнуть, что процессы костного метаболизма остаются стабильными при длительном лечении алендронатом в течение 10 лет, при этом накопление препарата в кости не приводит к излишней супрессии костного обмена, а напротив, костный обмен остается на пременопаузальном уровне.

Эффективность применения алендроната (Биносто) у больных ОП была доказана в ходе проведения нескольких рандомизированных клинических двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (РКИ) [35]. Прием алендроната показал высокую эффективность: он достоверно снижал частоту переломов позвонков на 47%, бедра – на 51–56% и предплечья – на 48%. В настоящее время алендронат – первый препарат, который имеет 10-летнюю про-

должительность исследования, оценившего динамику МПК в группах больных, принимавших его в течение всего этого периода или переведенных на плацебо спустя первые 5 лет активной терапии. Важно подчеркнуть, что у женщин, продолжавших получать алендронат, происходило постоянное повышение МПК позвоночника до 13,7% ($p < 0,001$), а МПК бедра – до 6,7% ($p < 0,001$) относительно исходного уровня. В результате приема алендроната снижались уровни маркеров костного метаболизма до пременопаузального уровня, который оставался стабильным в течение всего 10-летнего периода без признаков сверхсупрессии. По сравнению с основной группой у лиц, принимавших плацебо в течение последних 5 лет, отмечено снижение МПК в общем показателе бедра (–2,4%; 95% ДИ –2,9%; –1,8%; $p < 0,001$) и поясничном отделе позвоночника (–3,7%; 95% ДИ –4,5%; –3,0%; $p < 0,001$), однако средние значения МПК оставались выше исходного уровня при включении в исследование. Через 5 лет общий риск периферических переломов не различался достоверно между группами (ОР 1,00; 95% ДИ 0,76; 1,32). У продолживших терапию алендронатом был значительно меньше риск клинически выраженных переломов позвонков: так, в группе плацебо они встречались у 5,3% пациенток, а в группе алендроната – у 2,4% (ОР 0,45; 95% ДИ 0,24; 0,85). Для переломов, выявляемых при рентгеноморфометрии позвоночника, такой закономерности обнаружено не было (11,3 и 9,8% соответственно; ОР 0,86; 95% ДИ 0,60; 1,22). Небольшое число биопсий подвздошной кости не выявило никакой качественной патологии костной ткани. Таким образом, данное исследование показало, что прекращение лечения через 5 лет значительно не повышает риск переломов, однако женщины с высоким риском клинических переломов позвонков должны продолжить лечение свыше 5 лет [36]. При приеме пероральных БФ большое внимание уделяется нежелательным явлениям (НЯ), связанным с поражением желудочно-кишечного тракта. Следует отметить, что в ходе проведенных исследований частота всех НЯ при приеме алендроната 70 мг/нед. не превышала таковую в группе плацебо [31].

В НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой проведено изучение эффективности и безопасности алендроната 70 мг/нед в ходе открытого одногодичного контролируемого исследования [5]. Через год терапии был получен достоверный прирост МПК в позвоночнике и области шейки бедра у больных, получавших алендронат, относительно группы сравнения ($p = 0,00001$ и $p = 0,030$ соответственно). При оценке количества пациентов со значимым приростом МПК в позвоночнике и проксимальном отделе бедра было выявлено, что в группе, получавшей лечение алендронатом, 85,7% пациентов имели прирост более 2% в позвоночнике и 42,8% лиц – в области шейки бедра, а 38,8% имели значимый прирост в обеих областях измерения, что было достоверно выше, чем в группе сравнения ($p = 0,01$). При этом прирост МПКТ более 6% в позвоночнике встречался у 53% женщин, получавших алендронат, а в шейке бедра – прирост более 3% – у 30,6%. Кроме того, при приеме алендроната было достоверно больше женщин, положительно ответивших на

лечение, чем женщин, у которых эффект отсутствовал ($p < 0,001$). Положительные эффекты лечения в течение 12 мес. на МПК были статистически достоверны в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра. Отмечено, что в группе алендроната новых переломов позвонков за период наблюдения возникло меньше, чем в группе плацебо (2,3 и 3,7% соответственно, $p > 0,05$). В последующем наблюдении за 208 пациентами была продемонстрирована эффективность терапии алендронатом в течение 2-го года и доказано значительное уменьшение числа новых переломов позвонков в группе алендроната (0,7%) по сравнению с группой плацебо (6,8%; $p = 0,026$) [11].

Безусловно, эффективность алендронатов доказана временем, единственное, что может ограничить их применение, – это побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта. Именно из-за нежелательных явлений бисфосфонатов со стороны желудочно-кишечного тракта пациенты прекращают прием, что сводит на нет саму идею терапии остеопороза, учитывая необходимость длительного приема. Для решения этой проблемы и улучшения комплаенса пациентов в Швейцарии был создан препарат с оригинальной формой выпуска – шипучая таблетка Биносто. Особая шипучая форма таблетки при растворении образует буферный раствор, что приводит к снижению до минимума контакта между частицами алендроната со слизистой оболочкой пищевода и предотвращает образования избыточной соляной кислоты в желудке, что предупреждает рефлюкс-синдром. Препарат Биносто, в отличие от аналогов, достаточно запивать всего 120 мл, что особенно важно для пациентов, имеющих проблемы с глотанием таблеток и приемом больших объемов жидкости за раз. Биносто, благодаря своим особым свойствам, – единственный среди алендронатов, одобренный более чем в 60 странах мира, в том числе в ЕС и США (FDA). Соблюдение рекомендаций по приему препарата Биносто значительно снижает риск возникновения желудочно-кишечных нежелательных явлений и улучшает приверженность пациентов к терапии.

Следует еще раз подчеркнуть, что прием препаратов, влияющих на патогенез ОП, должен проходить на фоне достаточного поступления кальция и витамина D с пищей или в виде лекарственных средств. В качестве донатора витамина D могут применяться активные метаболиты (альфакальцидол и кальцитриол), комбинированное использование их с БФ приводит к увеличению МПК позвоночника и шейки бедра, снижению риска падений и переломов позвонков и периферических костей [33].

Большинство экспертов пришли к заключению, что терапия постменопаузального ОП БФ (Биносто) должна продолжаться не менее 5 лет в случае применения таблетированных форм и не менее 3 лет – для внутривенных форм. «Лекарственные каникулы» можно инициировать у пациентов с низким или средним риском переломов (Т-критерий для бедренной кости после лечения выше –2,5 и отсутствие переломов на фоне терапии остеопороза в течение 3–5 лет). У таких пациентов «лекарственные каникулы» могут продолжаться до тех пор, пока не начнется значимая потеря МПК по данным костной денситометрии,

не произойдет повышение уровня маркеров костного метаболизма или не случится низкоэнергетический перелом. У пациентов с высоким риском переломов (Т-критерий ниже –2,5 или ниже –2,0 при наличии в анамнезе перелома бедренной кости или множественных переломов позвонков, в случае длительного приема глюкокортикостероидов в дозе 5 мг и более в преднизолоновом эквиваленте или при высоком 10-летнем риске переломов по алгоритму FRAX (Fracture Risk Assessment Tool – Инструмент оценки риска переломов)) патогенетическое лечение должно продолжаться 6–10 лет и более [22, 37]. Мониторинг клинического благополучия пациентов на фоне «лекарственных каникул» следует осуществлять не реже одного раза в год: проводится костная денситометрия, по возможности, – исследование уровня маркеров резорбции костной ткани (СТх или s-PINP (сывороточный проколлаген I типа N-терминального пропептида) [9]. Полезно также определение индекса массы тела, динамики роста и массы тела. Оценка эффективности проводимого лечения проводится с помощью аксиальной DXA денситометрии через 1–3 года от начала лечения, но не чаще чем 1 раз в год [9]. Отмечено, что длительная терапия БФ (Биносто) существенно улучшает качество жизни пациенток с постменопаузальным ОП [38–44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, современная медицина имеет в своем арсенале эффективные методы профилактики и лечения постменопаузального ОП. В повседневной клинической практике существенно возрастают возможности антирезорбтивной терапии с использованием препаратов первой линии лечения – БФ (Биносто). Представленные данные международных и российских рандомизированных плацебо-контролируемых исследований свидетельствуют о высокой эффективности алендроната (Биносто) в дозе 70 мг 1 раз в неделю при лечении первичного ОП у женщин в постменопаузе. Его применение при постменопаузальном ОП уменьшало болевой синдром и вследствие этого снижало ограничение физической активности пациенток. Отмечена достаточно хорошая переносимость препарата, побочные эффекты в группе лечения были сопоставимы с таковыми в группе плацебо. Анализ действия БФ (Биносто) показывает, что он обладает последствием в течение 12-месячного периода после окончания лечения в отношении МПК позвоночника. Необходимо подчеркнуть, что длительное применение Биносто в комплексной терапии постменопаузального ОП приводит не только к прогрессивному повышению минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости, но и к снижению маркеров костной резорбции и повышению качества костной ткани, а следовательно, к улучшению качества жизни таких пациенток. Преимущества формы выпуска Биносто делают его препаратом выбора среди аналогов.



Поступила / Received 20.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 05.06.2020
Принята в печать / Accepted 15.06.2020

- Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю., Гладкова Е.Н., Евстигнеева Л.П., Ершова О.Б. и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2018;24(1):155–168. doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168.
- Hernlund E., Svedbom A., Ivergård M., Compston J., Cooper C., Stenmark J. et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden: A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013;8:136. doi: 10.1007/s11657-013-0136-1.
- Фоминых М.П., Попов А.А., Изможерова П.В., Акимова А.В., Тагильцева Н.В., Стрюкова О.Ю. Остеопения и остеопороз дистального отдела предплечья у женщин в климактерии. *Терапевтический архив*. 2007;(4):40–41. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9538885>.
- Лесняк О.М., Торопова Н.В. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению остеопороза*. М.; 2014. 26 с. Режим доступа: https://rheumatolog.su/media/media/2018/07/18/clinrec_osteoporoz.pdf.
- Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. (ред.). *Остеопороз*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 272 с. Режим доступа: https://endoinfo.ru/guidelines/rus_osteoporos2009.pdf.
- Доброхотова Ю.Э. *Менопаузальный синдром*. 2-е изд. М.: РГМУ; 2005. 24 с.
- Лесняк О.М., Торопова Н.В., Евстигнеева Л.П. *Остеопороз. Профилактика и амбулаторное ведение пациентов. Методические рекомендации*. М.; 2013. 44 с.
- Гависова А.А., Бурдули А.Г., Ольховская М.А. Остеопороз у молодых женщин. *Остеопороз и остеопатии*. 2010;13(2):12–14. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16915484>.
- Лесняк О.М., Баранова И.А., Торопова Н.В. *Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин старше 18 лет. Клинические рекомендации*. Ярославль: Литера; 2013. 48 с.
- Фомина Л.А., Зябрева И.А. Эпидемиология остеопороза и остеопении. *Тверской медицинский журнал*. 2015;(1):63–73. Режим доступа: http://tvermedjournal.tvergma.ru/130/1/2015_1_st7.pdf.
- Вербовой А.Ф., Пашенцева А.В., Шаронова Л.А. Остеопороз: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2017;89(5):90–97. doi: 10.17116/terarkh201789590-97.
- Меньшикова Л.В., Дзизинский А.А., Храмцова Н.А. Частота переломов проксимального отдела бедра и дистального отдела предплечья среди населения Иркутской области. *Научно-практическая ревматология*. 2000;38(3):17–22. doi: 10.14412/1995-4484-2000-1443.
- Цейтлин О.Я. Частота переломов проксимального отдела бедренной кости у городских жителей Среднего Поволжья. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2003;(2):62–63. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17033164>.
- Зоткин Е.Г., Зубкова И.И. Частота переломов проксимального отдела шейки бедренной кости и лучевой кости среди взрослого населения Санкт-Петербурга. *Научно-практическая ревматология*. 2006;(2):86с–86. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9280461>.
- Пальшин Г.А., Епанов В.В. Остеопороз и переломы предплечья. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2006;(3):112–115. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21152146>.
- Нурлыгаянов Р.З., Хафизов Н.Х., Файзуллин А.А. Частота переломов проксимального отдела бедренной кости среди жителей города Уфы (ретроспективное эпидемиологическое исследование). *Остеопороз и остеопатии*. 2009;12(1):7–9. doi: 10.14341/osteop200917-9.
- Батудаева Т.И., Доржиева С.Ц., Меньшикова Л.В. Частота переломов бедра и предплечья у лиц старше 50 лет в Республике Бурятия. *Вестник Бурятского государственного университета*. 2009;(12):53–59. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12976381>.
- Булгакова С.В. Частота основных остеопоротических переломов у жителей Самарской области в зависимости от времени года. *Врач-аспирант*. 2010;42(5.1):155–159. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15214099>.
- Пустозеров В.Г., Баженова Ю.В. Эпидемиология остеопоротических переломов позвонков у лиц пожилого и старческого возраста. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012;(5–1):79–83. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18226487>.
- Шмелева С.В. Менопауза и частота переломов. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2012;(1):44–46. Режим доступа: http://www.palliativmed.ru/publications/pub146/number58/1550573311_316f1cb79c.pdf.
- Раскина Т.А., Аверкиева Ю.В. Частота остеопоротических переломов бедра у лиц старшей возрастной группы г. Кемерово. *Современная ревматология*. 2013;(1):50–53. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2368.
- Lesnyak O., Ershova O., Belova K., Gladkova E., Sinitsina O., Ganert O. et al. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX model. *Arch Osteoporos*. 2012;(7):67–73. doi: 10.1007/s11657-012-0082-3.
- Kanis J.A., Odén A., McCloskey E., Johansson H., Wahl D.A., Cooper C. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int*. 2012;23(9):2239–2256. doi: 10.1007/s00198-012-1964-3.
- Меньшикова Л.В., Баженова Ю.В., Пустозеров В.Г. Распространенность остеопоротических переломов позвоночника у лиц старших возрастных групп в популяции города Иркутска. *Современные проблемы ревматологии*. 2012;4(4):188–194. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17955612>.
- Гладкова Е.Н., Ходырев В.Н., Лесняк О.М. Эпидемиологическое исследование остеопоротических переломов у жителей Среднего Урала старших возрастных групп. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(6):643–649. doi: 10.14412/1995-4484-2014-643-649.
- Лесняк О.М. (ред.). *Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. Российская ассоциация по остеопорозу*. Ярославль: Литера; 2012. 24 с.
- Беневоленская Л.И. (ред.). *Руководство по остеопорозу*. М.: Бином; 2003. 523 с.
- Епанов В.В., Епанова А.А. Минеральная плотность костной ткани и риск развития остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде, проживающих в городе Якутске. *Остеопороз и остеопатии*. 2016;19(2):19. doi: 10.14341/osteop2016219-19.
- Кравцов В.И., Ахвердян Ю.Р., Фофанова Н.А. Остеопороз, его распространенность и факторы риска развития в Волгоградской области. В: Сукиасян А.А. (ред.) *Современные научные исследования: проблемы и перспективы. Сборник статей международной научно-практической конференции, Уфа, 28 августа 2015 г.* Уфа: Омега сайнс; 2015. с. 192–195. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23949003>.
- Скрипникова И.А., Гурьев А.В., Шальнова С.А., Деев А.Д., Мякова М.А., Индукаева Е.В. и др. Распространенность клинических факторов, используемых для оценки риска остеопоротических переломов, в российской популяции. *Профилактическая медицина*. 2016;19(5):32–40. doi: 10.17116/profmed201619532-40.
- Добровольская О.В., Торопова Н.В., Лесняк О.М. Экономические аспекты осложненного остеопороза: стоимость лечения в течение первого года после перелома. *Современная ревматология*. 2016;10(3):29–34. doi: 10.14412/1996-7012-2016-3-29-34.
- Гладкова Е.Н., Ходырев В.Н., Лесняк О.М. Анализ состояния оказания медицинской помощи и исходов у больных с переломом проксимального отдела бедра (данные популяционного исследования). *Остеопороз и остеопатии*. 2011;14(3):7–10. doi: 10.14341/osteop201137-10.
- Раскина Т.А., Аверкиева Ю.В. Исходы при переломах бедра у лиц старшей возрастной группы г. Кемерово в зависимости от тактики ведения больных. *Сибирский медицинский журнал*. 2011;100(1):151–154. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16214457>.
- Юренева С.В., Сметник В.П., Якушевская О.А. Бисфосфонаты в терапии постменопаузального остеопороза. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология*. 2009;(1):20–25. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/bisfosfonaty_v_terapii_postmenopauzalnogo_osteoporoz.html.
- Головач И.Ю. Бисфосфонаты: вопросы длительности терапии и доказательства эффективности в реальной клинической практике. *Травма*. 2016;17(4):29–36. doi: 10.22141/1608-1706.4.17.2016.77486.
- Евстигнеева Л.П., Пивень А.И. Эпидемиология остеопоротических переломов позвоночника по данным рентгеноморфометрического анализа среди популяционной выборки жителей г. Екатеринбурга 50 лет и старше. *Остеопороз и остеопатии*. 2001;(2):2–6.
- Никитинская О.А., Торопова Н.В. Оценка 10-летней вероятности остеопоротических переломов с помощью российской модели FRAX. *Медицинский совет*. 2017;(15):103–107.
- Меньшикова Л.В., Варавко Ю.О., Грудина О.В., Рютин Н.В., Редков С.Н., Дивух О.В. Оценка качества жизни больных с остеопоротическими переломами позвоночника. *Современные проблемы ревматологии*. 2012;4(4):195–199. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17955613>.
- Раскина Т.А., Аверкиева Ю.В. Медико-социальные последствия и качество жизни у больных старшей возрастной группы с переломами проксимального отдела бедра. *Современная ревматология*. 2014;8(5):51–55. doi: 10.14412/1996-7012-2014-3-51-55.
- Ершова О.Б., Белова К.Ю., Дегтярев А.А., Ганерт О.А., Романова М.А., Синицына О.С. и др. Анализ летальности у пациентов с переломом проксимального отдела бедренной кости. *Остеопороз и остеопатии*. 2015;18(3):3–8. doi: 10.14341/osteop201533-8.
- Булгакова С.В., Шафиева И.А., Морковских Н.В. Качество жизни пациентов с остеопорозом. *Научно-практическая ревматология*. 2006;(2):78а–78. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kachestvo-zhizni-patsientov-s-osteoporozom>.
- Добровольская О.В., Торопова Н.В. Постменопаузальный остеопороз: качество жизни пациенток после переломов. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. 2015;46(2):3–6. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/postmenopauzalny_osteoporoz_kachestvo_zhizni_patsientok_posle_perelomov.html.
- Меньшикова Л.В., Варавко Ю.О. Качество жизни больных с остеопоротическим переломом позвоночника. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2011;105(6):220–222. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17053572>.
- Лесняк О.М., Бахтиярова С.А., Голобородько К.Н., Кузнецова Н.Л. Качество жизни при остеопорозе. Проспективное наблюдение пациентов, перенесших перелом проксимального отдела бедра. *Остеопороз и остеопатии*. 2007;(3):4–8. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12951398>.

References

- Lesnyak O.M., Baranova I.A., Belova K.Y., Gladkova Ye.N., Evstigneeva L.P., Ershova O.B. et al. Osteoporosis in Russian Federation: epidemiology, socio-medical and economical aspects (review). *Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2018;24(1):155–168. (In Russ.) doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168.
- Hernlund E., Svedbom A., Ivergård M., Compston J., Cooper C., Stenmark J. et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden: A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013;8:136. doi: 10.1007/s11657-013-0136-1.
- Fominykh M.P., Popov A.A., Ilimoiherova P.V., Akimova A.V., Tagiltseva N.V., Stryukova O.Yu. Osteopenia and osteoporosis of the distal forearm in women in menopause. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2007;4(4):40–41. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9538885>.
- Lesnyak O.M., Toportsova N.V. *Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporosis*. Moscow; 2014. 26 p. (In Russ.) Available at: https://rheumatolog.su/media/media/2018/07/18/clin-rec_osteoporoz.pdf.
- Lesnyak O.M., Benevolenskaya L.I. (eds.). *Osteoporosis*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 272 p. (In Russ.) Available at: https://endoinfo.ru/guidelines/rus_osteoporos2009.pdf.
- Dobrokhotova Yu.E. *Menopausal syndrome*. 2nd ed. Moscow: Russian State Medical University; 2005. 24 p. (In Russ.)
- Lesnyak O.M., Toroptysova N.V., Evstigneeva L.P. *Osteoporosis. Prevention and outpatient management. Guidelines*. Moscow; 2013. 44 p. (In Russ.)
- Gavrisova A.A., Burduli A.G., Olkhovskaya M.A. Osteoporosis in young women. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Osteopathy*. 2010;13(2):12–14. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16915484>.
- Lesnyak O.M., Baranova I.A., Toroptysova N.V. *Diagnosis, prevention and treatment of glucocorticoid osteoporosis in men and women over 18 years of age. Clinical recommendations*. Yaroslavl: Litera; 2013. 48 p. (In Russ.)
- Fomina L.A., Zyabreva I.A. Epidemiology of osteoporosis and osteopenia. *Tverskoy meditsinskiy zhurnal = Tver Medical Journal*. 2015;1(1):63–73. (In Russ.) Available at: http://tvermedjournal.tvergma.ru/130/1/2015_1_st7.pdf.
- Verbovoy A.F., Pashentseva A.V., Sharonova L.A. Osteoporosis: current state of the art. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2017;89(5):90–97. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201789590-97.
- Men'shikova L.V., Dzizinskiy A.A., Khrantsova N.A. Prevalence of hip and distal forearm fractures in Irkutsk region. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2000;38(3):17–22. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2000-1443.
- Tsejtin O.Ya. Proximal femur fracture rate in citizens of middle volga region. *Vestnik travmatologii i ortopedii im N.N. Priorova = N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2003;2(2):62–63. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17033164>.
- Zotkin E.G., Zubkova I.I. Prevalence of hip and distal forearm fractures among the adults of St Petersburg. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2006;2(2):86c–86. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9280461>.
- Palshin G.A., Epanov V.V. Osteoporosis and fractures of the forearm. *Dalnevostochniy meditsinskii zhurnal = Far East Medical Journal*. 2006;3(3):112–115. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21152146>.
- Nurlygayanov R.Z., Khafizov N.Kh., Faizullin A.A. The prevalence of hip fractures among residents of Ufa (retrospective epidemiological study). *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases*. 2009;12(1):7–9. (In Russ.) doi: 10.14341/osteo200917-9.
- Batudaeva T.I., Dorzhieva S.Ts., Menshikova L.V. Prevalence of hip and distal forearm fractures in people over 50 years of age in the Republic of Buryatia. *Vestnik Buryatskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of the Buryat State University*. 2009;12(5):53–59. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12976381>.
- Bulgakova S.V. Frequency of the basic osteoporetichesky fractures at inhabitants of the samara region seasonally. *Vrach-aspirant = Postgraduate Doctor*. 2010;42(5.1):155–159. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15214099>.
- Pustozero V.G., Bazhenova Y.V. Epidemiology of osteoporotic fractures of vertebrae in elderly and senile persons. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012;5(–1):79–83. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18226487>.
- Shmeleva S.V. Menopause and frequency of fractures. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya = Palliative Medicine and Rehabilitation*. 2012;1(1):44–46. (In Russ.) Available at: http://www.palliated.ru/publications/pub146/number58/1550573311_316f1cb79c.pdf.
- Raskina T.A., Averkieva Yu.V. Incidence of osteoporotic femur fractures in old people living in Kemerovo. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;1(1):50–53. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2013-2368.
- Lesnyak O., Ershova O., Belova K., Gladkova E., Sinitsina O., Ganert O. et al. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX model. *Arch Osteoporos*. 2012;7(7):67–73. doi: 10.1007/s11657-012-0082-3.
- Kanis J.A., Odén A., McCloskey E., Johansson H., Wahl D.A., Cooper C. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int*. 2012;23(9):2239–2256. doi: 10.1007/s00198-012-1964-3.
- Menshikova L.V., Bazhenova Yu.V., Pustozero V.G. The prevalence of vertebral osteoporotic fractures in people of older age groups in the population of Irkutsk. *Sovremennye problemy revmatologii = Current Problems of Rheumatology*. 2012;4(4):188–194. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17955612>.
- Gladkova E.N., Khodyrev V.N., Lesnyak O.M. Epidemiological survey of osteoporotic fractures in older residents from the Middle Urals. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):643–649. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2014-643-649.
- Lesnyak O.M. (eds.). *Clinical recommendations for the prevention and management of patients with osteoporosis. Russian Association for Osteoporosis*. Yaroslavl: Litera; 2012. 24 p. (In Russ.)
- Benevolenskaya L.I. (ed.). *Guide to osteoporosis*. Moscow: Binom; 2003. 523 p. (In Russ.)
- Epanov V.V., Epanova A.A. Bone mineral density and risk of osteoporosis in postmenopausal women in Yakutsk. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases*. 2016;19(2):19. (In Russ.) doi: 10.14341/osteo2016219-19.
- Kravtsov V.I., Akhverdyan Yu.R., Fofanova N.A. Prevalence and risk factors of osteoporosis in the Volgograd region. In Sukiasyan A.A. (ed.). *Modern scientific research: problems and prospects. Collection of articles of the international scientific practical conference*, Ufa, August 28, 2015. Ufa: Omega sayns; 2015, pp. 192–195. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23949003>.
- Skripnikova I.A., Guryev A.V., Shalnova S.A., Deev A.D., Myagkova M.A., Indukaeva E.V. et al. The prevalence of clinical factors used for risk assessment of osteoporotic fractures. *Profilakticheskaya meditsina = Preventive Medicine*. 2016;19(5):33–40. (In Russ.) doi: 10.17116/profmed201619532-40.
- Dobrovolskaya O.V., Toroptysova N.V., Lesnyak O.M. Economic aspects of complicated osteoporosis: The cost of treatment in the first year after fracture. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(3):29–34. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2016-3-29-34.
- Gladkova E.N., Khodyrev V.N., Lesnyak O.M. Analysis of the medical care and outcomes in patients with fractures of the proximal femur (data from populationbased study). *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases*. 2011;14(3):7–10. (In Russ.) doi: 10.14341/osteo201137-10.
- Raskina T.A., Averkieva Yu.V. Outcomes of hip fractures in senior age group persons in Kemerovo city depending on the tactics of patients management. *Sibirskiy meditsinskii zhurnal = Siberian Medical Journal*. 2011;100(1):151–154. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16214457>.
- Yureneva S.V., Smetnik V.P., Yakushevskaya O.A. Bisphosphonates in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Effektivnaya farmakoterapiya. Akusherstvo i ginekologiya = Effective Pharmacotherapy. Obstetrics and Gynecology*. 2009;1(1):20–25. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/bisfosfonaty_v_terapii_postmenopauzalno-go_osteoporoza.html.
- Holovach I.Yu. Bisphosphonates: Issues of Long-Term Therapy and Evidence of Efficacy in Real Clinical Practice. *Travma = Injury*. 2016;17(4):29–36. (In Russ.) doi: 10.22141/1608-1706.4.17.2016.77486.
- Evstigneeva L.P., Piven A.I. Epidemiology of osteoporotic vertebral fractures among population sample of inhabitants of the Yekaterinburg city of 50 years and older based on X-ray morphometric analysis. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases*. 2001;2(2):2–6. (In Russ.)
- Nikitinskaya O.A., Toroptysova N.V. Assessment of 10-year probability of osteoporotic fractures with the Russian model of FRAX® in a population-based sample 5 regions of Russia. *Meditsinskii sovet = Medical Council*. 2017;15(1):103–107. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-103-107.
- Menshikova L.V., Varavko Yu.O., Grudinina O.V., Rytina N.V., Redkov S.N., Divukh O.V. The quality of life of patients with vertebral osteoporotic fractures. *Sovremennye problemy revmatologii = Current Problems of Rheumatology*. 2012;4(4):195–199. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17955613>.
- Raskina T.A., Averkieva Yu.V. Sociomedical sequelae and quality of life in patients of old age group with proximal femoral fractures. *Sovremennaya*

- revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(3):51–55. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2014-3-51-55.
40. Ershova O.B., Belova K.Yu., Degtyarev A.A., Ganert O.A., Romanova M.A., Sinitsyna O.S. et al. Analysis of mortality in patients with a fracture of the proximal femur. *Osteoporoz i osteopatii* = *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2015;18(3):3–8. (In Russ.) doi: 10.14341/osteo201533-8.
 41. Bulgakova S.V., Shafieva I.A., Morkovskikh N.V. Quality of life of patients with osteoporosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* = *Rheumatology Science and Practice*. 2006;(2):78a–78. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kachestvo-zhizni-patsientov-s-osteoporozom>.
 42. Dobrovolskaya O.V., Toroptsova N.V. Postmenopausal Osteoporosis: Post-Fracture Quality of Female Patients' Life. *Effektivnaya farmakoterapiya* = *Effective Pharmacotherapy*. 2015;46(2):3–6. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/postmenopauzalnyy_osteoporoz_kachestvo_zhizni_patsientok_posle_perelomov.html.
 43. Menshikova L.V., Varavko Y.O. Quality of life of patients with osteoporosis – related by fractures of vertebral. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)* = *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2011;105(6):220–222. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17053572>.
 44. Lesnyak O.M., Bakhtiyarova S.A., Goloborodko K.N., Kuznetsova N.L. Quality of life in osteoporosis. Prospective survey of hip fracture patients. *Osteoporoz i osteopatii* = *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2007;(3):4–8. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12951398>.

Информация об авторах:

Беляева Ирина Борисовна, д.м.н., доцент, профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: belib@mail.ru

Мазуров Вадим Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: maz.nwgm@yandex.ru

Чудинов Антон Леонидович, заведующий отделением (с кабинетом терапии генно-инженерными биологическими препаратами), Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая ревматологическая больница № 25»; 190068, Россия, Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, д. 30; e-mail: anton-chudinov@mail.ru

Information about the authors:

Irina B. Belyaeva, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Therapy, Rheumatology, Examination of Temporary Disability and Quality of Medical Care named after E. E. Eichwald, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov" Ministry of Health of Russian Federation; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; e-mail: belib@mail.ru

Vadim I. Mazurov, Dr. of Sci. (Med.), honored worker of science of Russia, Academician of RAS, Professor, Head of the Department of Therapy, Rheumatology, Examination of Temporary Disability and Quality of Medical Care named after E.E. Eichwald, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov" Ministry of Health of Russian Federation; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; e-mail: maz.nwgm@yandex.ru

Anton L. Chudinov, Head of the Department of Genetic Engineering Biological Therapy, St Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Clinical Rheumatological Hospital No. 25"; 30, Bolshaya Podyachskaya St., St Petersburg, 190068, Russia; e-mail: anton-chudinov@mail.ru

Клинический разбор: терапия подагры у коморбидного пациента

М.С. Елисеев✉, ORCID: 0000-0003-1191-5831, e-mail: elicmax@yandex.ru

А.М. Новикова, ORCID: 0000-0002-3667-722X, e-mail: aleksandra.novikova@yandex.ru

Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

Резюме

Накопленные на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что крайне редкой представляется ситуация, когда у пациента с подагрой есть только его основное заболевание и нет сопутствующей патологии. Одна из частых ситуаций – сочетание с другим микрокристаллическим артритом – болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция. Кроме того, заболевания почек (в том числе хроническая почечная недостаточность), сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, а также метаболические нарушения, напрямую ассоциированные с подагрой или опосредованно связанные с приемом лекарственных препаратов, необходимых для контроля заболевания, не только оказывают влияние на качество и продолжительность жизни пациента, но и создают сложности для его курации.

Назначение лекарственной терапии, как симптоматической, так и патогенетической, в таких случаях предполагает оценку всех сопутствующих рисков, а выбор препаратов, помимо эффективности, должен основываться на профиле их безопасности в зависимости от коморбидной патологии.

В настоящей статье разобраны основные принципы и подходы к терапии подагры и болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция при наличии сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность, ожирение, дислипидемия и др.) на примере 50-летнего пациента. Показаны возможности комбинированной симптоматической терапии, включающей колхицин, нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды. Также обсуждена необходимость и тактика выбора превентивной профилактической терапии приступов артрита и применение фебуксостата при наличии противопоказаний к назначению или неэффективности аллопуринола.

Ключевые слова: подагра, болезнь депонирования пирофосфата кальция, коморбидность, сердечно-сосудистые заболевания, фебуксостат, нимесулид, колхицин

Благодарности. Описание клинического случая выполнено в рамках фундаментальной научной тематики «Разработка методов комплексной терапии заболеваний костно-мышечной системы» №АААА-А19-119021190150-6.

Для цитирования: Елисеев М.С., Новикова А.М. Клинический разбор: терапия подагры у коморбидного пациента. *Медицинский совет.* 2020;(11):154–162. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-154-162.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical discussion: gout therapy in a comorbid patient

Maxim S. Eliseev✉, ORCID: 0000-0003-1191-5831, e-mail: elicmax@yandex.ru

Aleksandra M. Novikova, ORCID: 0000-0002-3667-722X, e-mail: aleksandra.novikova@yandex.ru

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

The data accumulated to date suggests that it is extremely rare for a gout patient to have only his or her main disease and no accompanying pathology. One of the frequent situations is a combination with another microcrystal arthritis, a disease of calcium pyrophosphate crystals deposition. In addition, diseases of the kidneys (including chronic renal failure), cardiovascular system, gastrointestinal tract, as well as metabolic disorders directly associated with gout or indirectly related to taking medications necessary to control the disease, not only affect the quality and longevity of life of the patient, but also create difficulties for its curative.

The prescription of drug therapy, both symptomatic and pathogenetic, in such cases involves an assessment of all the associated risks, and the choice of drugs, in addition to efficiency, should be based on their safety profile in relation to comorbid pathology. This article analyzes the main principles and approaches to the treatment of gout and the disease of calcium pyrophosphate crystals deposition in the presence of concomitant diseases (arterial hypertension, chronic kidney disease, chronic heart failure, obesity, dyslipidemia, etc.) on the example of a 50-year-old patient. The possibilities of combined symptomatic therapy including colchicine, non-steroidal anti-inflammatory drugs and glucocorticoids are shown. The necessity and tactics of choice of preventive prophylactic therapy for arthritis attacks and use of febuxostat in the presence of contraindications for prescription or ineffectiveness of allopurinol are also discussed.

Keywords: gout, calcium pyrophosphate deposition disease, comorbidity, cardiovascular disease, febuxostat, nimesulide, colchicine

Acknowledgments. The description of the clinical case was made within the framework of the fundamental scientific subject “Development of methods of complex therapy of diseases of musculoskeletal system” №АААА-А19-119021190150-6.

For citation: Eliseev M.S., Novikova A.M. Clinical discussion: gout therapy in a comorbid patient. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(11):154–162. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-154-162.

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

ВВЕДЕНИЕ

Подагра без сочетания с коморбидной патологией скорее исключение, чем правило, но наличие сопутствующих заболеваний не отменяет необходимости достижения цели лечения, заключающейся как непосредственно в купировании развившегося острого приступа артрита, так и в подборе адекватной уратснижающей терапии, направленной на профилактику рецидивирования подобных эпизодов в будущем. Однако именно наличие сопутствующих подагре заболеваний затрудняет подбор и ограничивает возможности назначения как противовоспалительной, так и уратснижающей терапии, рациональное и своевременное применение которой – залог достижения полного контроля над болезнью.

Говоря о редкости подагры, протекающей вне других соматических заболеваний, стоит понимать масштабы. По данным кластерного анализа, выполненного во Франции на основании исследования 2 763 пациентов с подагрой, было получено, что только 12% пациентов не имели серьезной коморбидной патологии, среди остальных с разной частотой были распространены сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), ожирение и дислипидемия, то есть все компоненты метаболического синдрома [1]. Значительная часть пациентов также имела сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и нарушенную функцию почек.

Параллельно росту заболеваемости подагрой увеличивается распространенность у них сопутствующих заболеваний. По результатам многолетнего проспективного наблюдения за жителями округа Олмстед, штат Миннесота, в рамках популяционного исследования оказалось, что если за 1989–1992 гг. подагра была впервые диагностирована 158 жителям округа, то в течение 2009–2010 гг. таковых было уже 271 человек, и скорректированные по возрасту и полу показатели заболеваемости увеличились более чем в два раза, составив 66,6 на 100 000 населения (95% доверительный интервал (ДИ): 55,9–77,4) в 1989–1992 гг. и 136,7 на 100 000 населения (95% ДИ: 120,4–153,1) в 2009–2010 гг. По сравнению с 1989–1992 гг. увеличилась вероятность наличия у пациентов с впервые выявленной подагрой АГ (69% vs 54%), СД (25% vs 6%), заболеваний почек (28% vs 11%), гиперлипидемии (61% vs 21%) и патологического ожирения (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м²; 29% vs 10%) [2]. Нередко подагра сочетается и с другим, столь же часто встречающимся в популяции микрокристаллическим артритом – болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) [3].

Еще более сложно обстоит ситуация с пациентами с хронической тофусной подагрой, поскольку среди них частота коморбидной патологии еще выше, а достижение контроля над заболеванием осложнено наличием массивных депозитов МК и зачастую хроническим течением артрита [4–6]. Наличие большого числа сопутствующих подагре расстройств не только утяжеляет течение болезни, снижает качество жизни пациентов, но и создает существенные препятствия при подборе терапии [7, 8].

В статье на примере конкретного клинического случая будут обсуждены вопросы, которые приходится решать в рутинной практике при назначении лекарственной терапии пациентам с подагрой с наличием коморбидной патологии.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент А., 50 лет (1969 г.р.). Диагноз: Подагра, хроническое течение, хронический артрит, тофусная форма (подкожные, внутрикостные тофусы). Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция. Артериальная гипертензия 2-й степени, 2-й стадии, риск ССО 3. Гипертрофия левого желудочка. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 2А ФК 2 по NYHA. Нарушение ритма сердца: пароксизмальная форма трепетания предсердий. Хроническая венозная недостаточность, острый тромбоз суральных вен правой голени (от июня 2019 г.). Дислипидемия. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит. Хроническая болезнь почек (ХБП) 3-й стадии. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ремиссия. Ожирение 2-й степени.

Дебют подагры – в 2012 г. в возрасте 42 лет, с типичных острых артритов суставов стоп, которые рецидивировали в среднем каждые 2 мес., успешно купировались приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Спустя год выявлено повышение уровня мочевой кислоты (МК) сыворотки до 743 мкмоль/л, выставлен диагноз подагры, назначен аллопуринол в дозе 100 мг/сут, который был отменен в связи с развитием лекарственного дерматита, и в течение длительного времени пациент не получал уратснижающую терапию. К 49 годам (2019 г.) артрит хронизировал, пациент практически постоянно принимал НПВП (диклофенак – до 200 мг/сут и/или кетопрофен – 200 мг/сут), кроме того, дополнительно проводились внутрисуставные введения глюкокортикоидов (ГК), с частотой каждый 7–14 дней, суммарно с января по июнь 2019 г. выполнено около 40 инъекций, однако их эффект был кратковременный, не более недели, нередко отмечалось развитие синдрома «рикошета».

Тогда же, в январе 2019 г., на третий день после геморроидэктомии развилась острая почечная недостаточность (ОПН) с транзиторным повышением креатинина до 600 мкмоль/л, что было расценено как осложнение от назначения высоких доз НПВП (кеторолак 40 мг/сут) и наркотических анальгетиков.

С 39 лет отмечает повышение артериального давления (АД), максимально до 160/90 мм рт. ст., гипотензивную терапию до 2018 г. не получал, с этого времени принимает бисопролол 2,5 мг 1 раз в сутки, аналаприл 5 мг 2 раза в сутки. В возрасте 48 лет впервые диагностирована пароксизмальная форма трепетания предсердий, тогда же по данным эхокардиографии выявлено снижение фракции выброса левого желудочка и его дилатация, диагностирована ХСН.

В июне 2019 г. (в возрасте 49 лет) впервые консультирован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. При осмотре: рост – 170 см, вес – 112 кг, ИМТ – 38,75 кг/м², артриты

- **Рисунок 1.** Пациент А. Артриты суставов обеих стоп
- **Figure 1.** Patient A. Arthritis of both feet

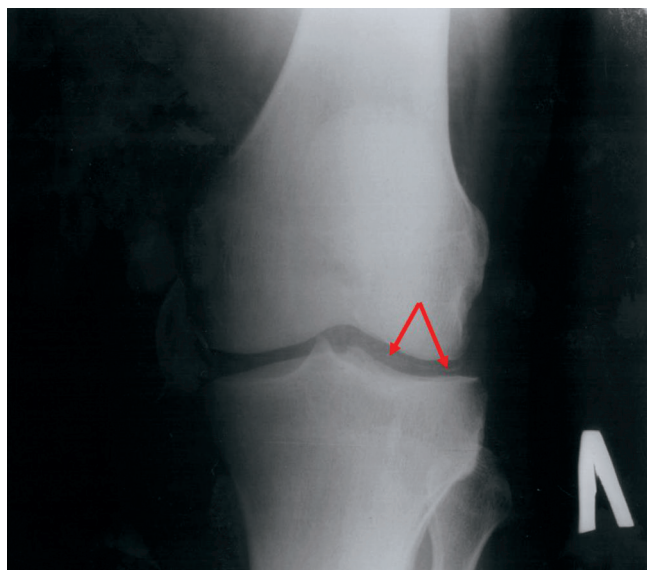


коленного сустава слева, I и V плюснефаланговых суставов с двух сторон, суставов тыла стопы справа, в области I межфалангового сустава справа, I проксимального межфалангового сустава слева, пятых плюснефаланговых суставов с двух сторон, тыла стопы справа, ахиллова сухожилия и пяточной области слева – подкожные тофусы (рис. 1).

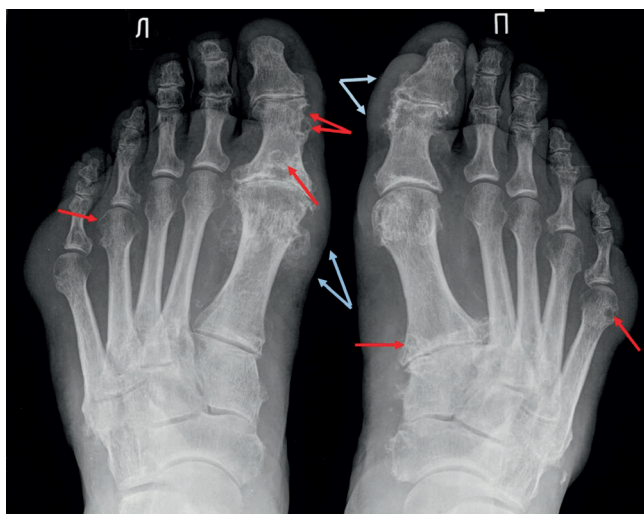
По данным рентгенографии стоп – внутрикостные тофусы (рис. 2).

По данным поляризационной микроскопии, помимо кристаллов моноурата натрия, выявлены кристаллы пирофосфата кальция, что в совокупности с наличием хондрокальциноза на рентгенограммах коленных суставов (рис. 3) послужило основанием для постановки диагноза «БДПК».

- **Рисунок 3.** Пациент А. Хондрокальциноз латерального мениска левого коленного сустава (отмечен стрелками)
- **Figure 3.** Patient A. Chondrocalcinosis of the lateral meniscus of the left knee joint (marked with arrows)



- **Рисунок 2.** Пациент А. Рентгенограмма стоп в прямой проекции
- **Figure 2.** Patient A. Foot radiograph, anteroposterior view



Тогда же при лабораторном обследовании отмечалось повышение сывороточного уровня МК до 496 мкмоль/л; креатинина до 148 мкмоль/л и СРБ – 121 мг/л. Сывороточный уровень глюкозы составил 6,3 ммоль/л, холестерина (ХС) – 7,17 ммоль/л, ХС липопротеидов низкой плотности – 5,2 ммоль/л, ХС липопротеидов высокой плотности – 0,9 ммоль/л, триглицеридов – 2,43 мкмоль/л. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по формуле MDRD, – 44 мл/мин/1,73 м².

На рентгенограмме стоп в прямой проекции видно увеличение мягких тканей (тофусные массы) в области I межфалангового сустава справа, I плюснефалангового сустава слева (голубые стрелки). Множественные крупные кистовидные просветления, часть из которых с формированием склеротического ободка, единичные с эрозированием в головках плюсневых костей, в предплюсневых костях (красные стрелки)

Далее будут обсуждены ключевые вопросы назначения лекарственной терапии подагры, которые было необходимо решить у нашего пациента.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как купировать артрит?

Первой задачей, которую необходимо было решить у данного пациента, – купирование артрита.

В настоящий момент, согласно международным и национальным рекомендациям по лечению подагры, в том числе принятым в Российской Федерации, с целью купирования артрита могут применяться колхицин, НПВП, различные формы ГК. В случае неэффективности применения этих препаратов в качестве монотерапии предлагается использовать их комбинации, если же имеются абсолютные противопоказания к ним и/или нет эффекта, рассматривается возможность назначения ингибиторов интерлейкина (ИЛ)-1 [9–11].

Исходно пациенту нами был назначен колхицин в дозе 1 мг/сут; в первый день – 1 мг и 0,5 мг через час, что позволяет быстрее достичь стойкой концентрации препарата.

Значение СКФ у нашего пациента позволило назначить препарат в стандартной дозе, однако надо помнить, что снижение функции почек при длительном применении может быть ассоциировано с увеличением токсичности препарата, и у пациентов с умеренной почечной недостаточностью доза препарата должна быть уменьшена или увеличен интервал между приемами¹ [12]. Однако назначение колхицина в дозе 1 мг/сут в течение 3 дней не привело к значимому уменьшению боли и купированию артритов.

Учитывая наличие у нашего пациента патологии почек, кажется логичным назначение ГК. Но на догоспитальном этапе подобная терапия (инъекции бетаметазона 7 мг каждые 7–14 дней внутрисуставно или внутримышечно) уже проводилась, но была малоэффективна и сопровождалась рецидивами артрита (синдром «рикошета») [13]. Столь частое введение высоких доз ГК чревато большим количеством нежелательных эффектов, таких как развитие СД, вторичная надпочечниковая недостаточность, развитие синдрома «рикошета», а также задержка жидкости и повышение АД, что важно с учетом наличия ХСН у нашего пациента, помимо этого, ГК способны приводить к развитию дислипидемии или усугублять существующую [14, 15]. Однако во избежание синдрома отмены мы были вынуждены продолжить нашему пациенту терапию пероральными ГК в метаболически безопасных дозах (метилпреднизолон перорально 6 мг/сут) [16].

Применение комбинации колхицина и ГК также не привело к достижению желаемого эффекта – артриты, интенсивные боли в суставах сохранялись.

Казалось бы, у нашего пациента нарушение функции почек вкупе с наличием сердечно-сосудистой патологии ограничивало возможность назначения НПВП, поскольку препараты этой группы могут приводить к прогрессии и усилению симптомов ХБП, а также повышают риск развития острого почечного повреждения (ОПП) [17, 18]. Также применительно к нашему случаю опосредованно, через нарушение функции почек длительный прием НПВП является фактором риска прогрессирования и декомпенсации ХСН, что связано преимущественно с задержкой в организме воды и натрия [19]. Однако стоит учитывать, что разные препараты имеют разный уровень нефротоксичности [20].

При умеренном снижении скорости клубочковой фильтрации СКФ (>30 мл/мин/м²) сохраняется возможность применения отдельных НПВП, в том числе хорошо зарекомендовавших себя при терапии подагры² [21]. В нашем случае препаратом выбора стал нимесулид, назначенный в суточной дозе 100 мг, исходя из возможности применения его при ХБП и хорошем профиле безопасности как в целом, так и в частности у пациентов с подагрой [22, 23].

Спустя 14 дней после приема комбинированной трехкомпонентной терапии у пациента отмечалось значительное уменьшение болей, припухлости в суставах, увеличение объема движений, что позволило отказаться от регулярного приема НПВП.

Ждать ли купирования обострения, чтобы назначить уратснижающую терапию?

После того как противовоспалительная терапия была подобрана, необходимо решить, когда можно начинать подбор уратснижающей терапии.

Учитывая, как и в нашем случае, наличие у многих пациентов с подагрой хронического артрита, ожидание его полного купирования перед назначением уратснижающих препаратов неправильно. Более того, согласно обновленным рекомендациям American College of Rheumatology (ACR), уратснижающая терапия при наличии показаний должна быть назначена как можно раньше, независимо от того, купирован ли артрит [10]. По данным ретроспективного исследования X. Feng et al., инициация приема уратснижающих препаратов в период обострения не приводила к значимому ухудшению состояния пациентов в первые дни приема (хотя риск развития обострения в ближайшие 12 нед. существенно возрастал), тогда как время, необходимое для подбора дозы уратснижающих препаратов с целью достижения целевого уровня МК, сокращалось [24]. Анализ подобной информации пациентами способствует тому, что они согласны пойти на риск, сопряженный с более ранним назначением уратснижающих препаратов, рассчитывая на быстрое снижение уровня урикемии [10].

Нашему пациенту уратснижающая терапия была успешно инициирована уже спустя 5 дней от поступления в стационар, как только была подобрана симптоматическая терапия, в последующие 10 дней стационарного наблюдения ухудшения состояния опорно-двигательного аппарата, усиления болей отмечено не было.

Еще один аргумент в пользу раннего начала уратснижающей терапии – возможность снизить риск обострений артрита путем профилактического приема противовоспалительных препаратов. Наш пациент уже принимал колхицин, метилпреднизолон и нимесулид, оставалось выбрать препарат для длительного применения.

Выбор профилактической противовоспалительной терапии

Известно, что в начале терапии уратснижающими препаратами риск обострения артрита существенно возрастает, причем независимо от того, какой препарат назначен [25]. Помимо того, что приступ артрита, как известно, характеризуется сильнейшей болью, может приводить к временной нетрудоспособности, снижать качество жизни, именно во время острого приступа артрита увеличивается вероятность развития сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда, инсульт, возрастает риск сердечно-сосудистой смерти [26].

Наконец, по данным недавно проведенного крупного мультицентрового международного исследования, максимальное число приступов, которое рассматривается как допустимое самим больным с подагрой и оценивается как успех лечения, составляет не более одного в год [27].

Все это в совокупности предопределяет необходимость профилактического приема противовоспалительных препаратов с целью снижения риска обострений на

¹ Food and Drug Administration. Colcris Full Prescribing Information. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022352s022lbl.pdf.

² Ibid.

протяжении первых 3–6 мес. от начала уратснижающей терапии, необходимость такого подхода регламентирована действующими рекомендациями по лечению подагры [9–11].

Нами была предложена и апробирована схема профилактики приступов артрита, представляющая собой алгоритм выбора конкретного препарата в зависимости от противопоказаний к его применению и предполагающая одновременный старт уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии. Согласно этому алгоритму для профилактики артрита в качестве 1-й линии терапии целесообразно применение колхицина в низкой дозе (0,5–1 мг/сут) как препарата, имеющего максимальную доказательную базу и безопасного (использование данной дозировки возможно и при умеренном снижении функции почек, как и в рассматриваемом клиническом случае) [28]. При наличии противопоказаний или плохой переносимости обсуждается возможность использования низких доз НПВП, при отсутствии таковой – ГК, также в низких дозах (не более 7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон).

Регулярный прием низких доз колхицина может снижать риск неблагоприятных исходов, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что было продемонстрировано J.C. Tardif et al. [29]. В популяционное исследование были включены 4 745 пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда, 2 366 пациентам была назначена терапия колхицином в дозе 0,5 мг/сут, остальные получали плацебо. Было получено, что вероятность достижения первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, остановка сердца, инфаркт миокарда, инсульт или госпитализация по поводу стенокардии, приведшей к коронарной реваскуляризации) была значимо ниже у пациентов, принимавших колхицин (отношение рисков (ОР) 0,77; 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,61–0,96; $p = 0,02$). Логично предполагать, что для пациентов с подагрой кардиопротективные эффекты колхицина могут быть реализованы в большей степени ввиду наличия точки приложения для колхицина – хронического микрокристаллического воспаления, ассоциированного с выработкой ИЛ-1, поскольку одним из свойств препарата является ингибирование ИЛ-1 [30]. Также в когортном исследовании D.H. Solomon et al., проведенном среди пациентов с подагрой, оценивалось достижение первичной точки (инфаркт миокарда, инсульт или транзиторная ишемическая атака) среди равного числа пациентов с подагрой, принимавших и не принимавших колхицин. У пациентов, получавших колхицин, сердечно-сосудистые события развивались почти в 3 раза реже, чем среди тех, кто препарат не принимал: 28 и 82 случая соответственно [31].

Еще одним аргументом в пользу назначения колхицина в качестве профилактической противовоспалительной терапии для нашего пациента было наличие у него БДПК. Как и в случае с сердечно-сосудистой патологией, нарушениями углеводного и липидного обмена, подобное сочетание встречается достаточно часто и подагра рассматривается как один из возможных факторов риска развития БДПК [32]. У нашего пациента

назначение колхицина полностью оправданно как в рамках профилактики приступа подагрического артрита, так и его эффективностью при обострениях артрита при БДПК, которая также была показана в нескольких исследованиях [33–35].

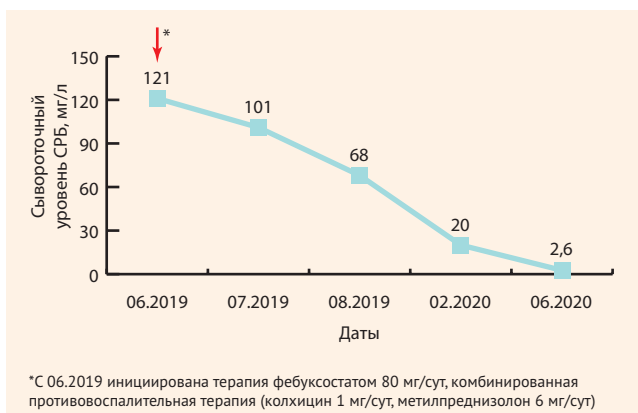
Терапия низкими дозами ГК (метилпреднизолон 6 мг/сут) также была продолжена, при этом доза постепенно снижалась вплоть до полной отмены спустя 3 мес. от ее начала.

Применение нами данной тактики позволило максимально снизить частоту приступов артрита: в течение 6 мес., на протяжении которых пациент принимал колхицин в дозе 0,5 мг/сут и метилпреднизолон (в первые 3 мес.), развились три приступа, два из которых в первые 2 мес. лечения, последний – спустя 3 мес. Продолжительность приступов не превышала двух суток, на протяжении которых в дополнение к проводимой терапии пациент принимал нимесулид в суточной дозе 100 мг.

В течение 6-месячного периода наблюдения постепенно уменьшалась интенсивность боли в суставах, восстанавливалась функция, параллельно отмечалось постепенное снижение сыровоточного уровня СРБ до нормальных значений (рис. 4). Спустя 6 мес. терапии колхицин был полностью отменен.

● **Рисунок 4.** Динамика сыровоточного уровня СРБ с момента начала приема уратснижающей и противовоспалительной терапии (июнь 2019 г.) у пациента А.

● **Figure 4.** Dynamics of serum level of CRP since the start of urate-lowering and anti-inflammatory therapy (June 2019) in patient A.



Подбор уратснижающей терапии

Несмотря на кажущиеся успехи, определяющей в судьбе нашего пациента могла быть только адекватная, длительная лекарственная терапия, направленная на коррекцию уровня урикемии.

Подход к выбору препарата не так сложен: в качестве препарата первой линии используется аллопуринол, в случае же его неэффективности или непереносимости подобной терапии – фебуксостат [9–11]. При этом если в целом частота нежелательных явлений при применении указанных лекарственных средств сопоставима, то к достижению целевого уровня МК чаще приводит назначение фебуксостата [36, 37].

В нашем случае при назначении уратснижающей терапии мы были лишены выбора, учитывая наличие у пациента исходной аллергической реакции на аллопуринол. Следует помнить, что при применении аллопуринола кожные реакции, в том числе тяжелые, не редкость, особенно если стартовая доза препарата высока [38]. Снизить их риск возможно максимально медленным титрованием дозы препарата: начинать следует с 50–100 мг/сут, с постепенным ее повышением, не быстрее чем каждые 2–4 нед. также на 50–100 мг/сут, вплоть до достижения целевого уровня МК (360 мкмоль/л для всех, а для пациентов с тяжелой подагрой – 300 мкмоль/л) [39].

Недавно нами был проведен анализ возможности достижения целевого уровня МК сыворотки при назначении терапии фебуксостатом пациентам с наличием исходной неэффективности или непереносимости аллопуринола, применяемого в максимально допустимых дозировках (до 900 мг/сут) [40]. В рамках исследования 39 пациентов получали терапию фебуксостатом в дозе 80–120 мг/сут и только у 4 пациентов препарат был отменен в связи с развитием нежелательных явлений, при этом целевой уровень МК был достигнут у 33 из них (85%). Таким образом, назначение фебуксостата позволило достичь целевого уровня МК более чем у 4/5 пациентов с исходной неэффективностью аллопуринола, при этом у 21 (54%) пациента целевой уровень МК был определен как < 300 мкмоль/л.

Сходные результаты были получены M.A. Bekker et al. [41]. В случае исходной неэффективности аллопуринола назначение фебуксостата в дозе 80–120 мг/сут приводило к достоверному снижению МК сыворотки и достижению ее целевых значений более чем у 80% пациентов через 1 мес. наблюдения, в то время как целевой уровень был достигнут только у 46% пациентов, получавших аллопуринол.

Еще одним фактором, который мог бы послужить основанием для выбора фебуксостата является наличие у нашего больного почечной недостаточности. Во-первых, у пациентов с ХБП фебуксостат может быть эффективнее аллопуринола в отношении сывороточного уровня МК [42, 43]. Так, по результатам одной из последних работ, куда были включены и наблюдались в течение 4 лет пациенты с ХБП 3-й стадии и гиперурикемией, средний уровень МК был ниже в группе пациентов, получавших фебуксостат в дозе 40–80 мг/сут ($n = 30$) в сравнении с пациентами, которые принимали аллопуринол 100–300 мг/сут ($n = 40$), и группой контроля ($n = 71$): $5,7 \pm 1,0$ мг/дл vs $7,1 \pm 1,2$ мг/дл vs $8,0 \pm 0,8$ мг/дл соответственно ($p < 0,001$ между группами фебуксостата и аллопуринола и между группой фебуксостата и контрольной группой). Было также отмечено, что прогрессирование ХБП – снижение расчетной СКФ (рСКФ) происходило значительно медленнее при приеме фебуксостата, чем аллопуринола ($p < 0,001$ между группами фебуксостата и аллопуринола) [44].

На сегодняшний день есть данные о безопасности и эффективности применения фебуксостата не только у

пациентов с начальным и умеренным нарушением функции почек, но даже в терминальной стадии ХБП [45]. При этом нефропротективный эффект фебуксостата, как и в цитированной выше работе, нередко превосходил таковой у аллопуринола [46, 47].

Также, несмотря на неоднозначность мнений, часть работ свидетельствует в пользу сердечно-сосудистой безопасности фебуксостата. Так, в многоцентровом проспективном рандомизированном исследовании, проведенном в Японии, оценивался риск развития сердечно-сосудистых осложнений и патологии почек у пациентов с гиперурикемией при применении фебуксостата в сравнении с аллопуринолом [48]. Фебуксостат назначался в максимальной дозе 40 мг/сут, аллопуринол – 100 мг/сут, часть пациентов не получали медикаментозную терапию, гиперурикемия корректировалась изменениями образа жизни. Пациенты наблюдались в течение 36 мес., и в конечной точке уровень МК сыворотки у пациентов, получавших фебуксостат, составил $4,50 \pm 1,52$ мг/дл, что было значительно меньше, чем в группе сравнения (получавшие аллопуринол и пациенты без терапии – $6,76 \pm 1,45$ мг/дл) ($p < 0,001$). При этом частота развития сердечно-сосудистых заболеваний и ХБП среди пациентов, которые получали фебуксостат, была существенно ниже в сравнении с теми, кто получал аллопуринол или не получал уратснижающую терапию. Так, при приеме фебуксостата почечная недостаточность к концу исследования была зафиксирована у 16,2% пациентов, у не получавших пациентов – 20,5% (отношение рисков (ОР) 0,745; 95% ДИ: 0,562–0,987, $p = 0,041$). Схожие данные были получены для сердечно-сосудистых заболеваний: среди пациентов, получавших фебуксостат, их развитие отмечалось у 23,3%, среди не получавших данный препарат – у 28,7% (ОР 0,750; 95% ДИ: 0,592–0,950, $p = 0,017$).

В 2019 г. C. Ju et al. были опубликованы результаты ретроспективного исследования, включившего 13 997 пациентов с подагрой, 3607 пациентов получали терапию ингибиторами ксантиноксидазы – 1/4 часть пациентов принимала фебуксостат и 3/4 – аллопуринол [49]. Риск развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта и сердечно-сосудистой смерти) у пациентов, принимавших фебуксостат, был сопоставим с таковым при приеме аллопуринола (ОР = 0,672, 95% ДИ, 0,416, 1,085; $p = 0,104$), кроме того, среди пациентов, получавших терапию фебуксостатом, была ниже частота госпитализаций в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности (ОР = 0,529, 95% ДИ 0,272, 1,029; $p = 0,061$).

В нашем случае мы можем констатировать, что теория не разнится с практикой: параллельно снижению сывороточного уровня МК происходила нормализация уровня креатинина сыворотки. Длительный прием фебуксостата в дозе 80 мг/сут позволил достичь стойкого уровня МК сыворотки (рис. 5). Помимо этого, после назначения препарата снизился сывороточный уровень креатинина (со 148 мкмоль/л до 94 мкмоль/л) (рис. 5), а значение СКФ, напротив, возросло (с 47,19 до 81,69 мл/мин/м²).

● **Рисунок 5.** Динамика уровня МК и креатинина сыворотки с начала приема уратснижающей терапии на фоне ее применения у пациента А.

● **Figure 5.** Dynamics of serum UA and creatinine levels since the beginning of urate-lowering therapy in patient A.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ступенчатый подход к курации пациентов с микрокристаллическими артритом (подагрой и БДПК) и сопутствующей патологией представляется оптималь-

ным, при этом основным ориентиром должны служить наиболее тяжелые коморбидные состояния. Выбор препаратов необходимо осуществлять на основании тщательного анализа возможных рисков и с учетом ожидаемого эффекта от терапии, что и предполагает используемый нами алгоритм. Такой подход позволяет с минимальными рисками для пациента добиться контроля над заболеванием.

Безусловно, предложенный алгоритм во многом индивидуален, однако основные принципы, лежащие в основе выбора терапии, как было показано на примере пациента А., могут с успехом использоваться даже при сочетании подагры с другими тяжелыми заболеваниями. В частности, назначение с профилактической целью противовоспалительных препаратов при инициации уратснижающей терапии, возможность применения при неэффективности монотерапии комбинированного симптоматического лечения, а также назначение фебуксостата в качестве альтернативы аллопуринолу при недостаточной эффективности последнего должно стать рутинным и использоваться в ежедневной клинической практике.

Поступила / Received 10.06.2020
Поступила после рецензирования / Revised 26.06.2020
Принята в печать / Accepted 28.06.2020

Список литературы

- Richette P, Clerson P, Périsin L, Flipo R.M., Bardin T. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):142–147. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203779.
- Elfishawi M.M., Zleik N., Kvrgric Z., Michet C.J.Jr., Crowson C.S., Matteson E.L., Bongartz T. The Rising Incidence of Gout and the Increasing Burden of Comorbidities: A Population-based Study over 20 Years. *J Rheumatol.* 2018;45(4):574–579. doi: 10.3899/jrheum.170806.
- Елисеев М.С., Владимиров С.А. Распространенность и клинические особенности подагры и болезни депонирования пирофосфата кальция у пациентов с острым артритом. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(4):375–378. doi: 10.14412/1995-4484-2015-375-378.
- Robinson P.C. Gout – An update of aetiology, genetics, co-morbidities and management. *Maturitas.* 2018;118:67–73. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.10.012.
- Pascual E., Andrés M., Vázquez-Mellado J., Dalbeth N. Severe gout: Strategies and innovations for effective management. *Joint Bone Spine.* 2017;84(5):541–546. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.10.004.
- López López C.O., Lugo E.F., Alvarez-Hernández E., Peláez-Ballesteros I., Burgos-Vargas R., Vázquez-Mellado J. Severe tophaceous gout and disability: changes in the past 15 years. *Clin Rheumatol.* 2017;36(1):199–204. doi: 10.1007/s10067-016-3381-z.
- Vargas-Santos A.B., Neogi T. Management of Gout and Hyperuricemia in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2017;70(3):422–439. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.01.055.
- Елисеев М.С., Мукагова М.В., Глухова С.И. Связь клинических проявлений и коморбидных заболеваний с показателями качества жизни у больных подагрой. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(1):45–50. doi: 10.14412/1995-4484-2015-45-50.
- Richette P, Doherty M., Pascual E., Barskova V., Vecce F., Castañeda-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.
- FitzGerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T., Brignardello-Petersen R., Guyatt G., Abeles A.M. et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(6):744–760. doi: 10.1002/acr.24180.
- Владимиров С.А., Елисеев М.С., Ильины Е.В., Марусенко И.М., Чисасова Н.В., Якупова С.П. *Подагра. Клинические рекомендации.* М.; 2018. Режим доступа: <http://www.ma.cfuv.ru/docs/249620/%D0%A0%D0%A0%D0%A0%D0%A0%D0%B4%D0%B0%D0%B3%D1%80%D0%B0.pdf>.
- Wason S., Mount D., Faulkner R. Single-dose, open-label study of the differences in pharmacokinetics of colchicine in subjects with renal impairment, including end-stage renal disease. *Clin Drug Investig.* 2014;34(12):845–855. doi: 10.1007/s40261-014-0238-6.
- Федорова А.А., Барскова В.Г., Якунина И.А., Насонова В.А. Кратковременное применение глюкокортикоидов у больных с затяжным и хроническим подагрическим артритом. Часть 1 – предикторы эффективности терапии. *Научно-практическая ревматология.* 2008(3):62–67. doi: 10.14412/1995-4484-2008-661.
- Oray M., Abu Samra K., Ebrahimiadib N., Meese H., Foster C.S. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(4):457–465. doi: 10.1517/14740338.2016.1140743.
- Stout A., Friedly J., Standaert C.J. Systemic Absorption and Side Effects of Locally Injected Glucocorticoids. *PM&R.* 2019;11(4):409–419. doi: 10.1002/pmrj.1204.
- Deandrade J.R., McCormick J.N., Hill A.G. Small doses of prednisolone in the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1964;23(2):158–162. doi: 10.1136/ard.23.2.158.
- Nash D.M., Markle-Reid M., Brimble K.S., McArthur E., Roshanov P.S., Fink J.C. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of acute kidney injury and hyperkalemia in older adults: a population-based study. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(7):1145–1154. doi: 10.1093/ndt/gfz062.
- Griffin M.R., Yared A., Ray W.A. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Acute Renal Failure in Elderly Persons. *American Journal of Epidemiology.* 2000;151(5):488–496. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010234.
- Cheng H.F., Harris R.C. Cyclooxygenases, the kidney, and hypertension. *Hypertension.* 2004;43(3):525–530. doi: 10.1161/01.HYP.0000116221.27079.ea.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Ивашкин В.Т., Чисасова Н.В., Алексеева Л.И. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология.* 2015;(1):4–23. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23.
- Möller B., Pruijm M., Adler S., Scherer A., Villiger P.M., Finckh A. Chronic NSAID use and long-term decline of renal function in a prospective rheumatoid arthritis cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(4):718–723. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204078.
- Kress H.G., Baltov A., Basiński A. et al. Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(1):23–36. doi: 10.1185/03007995.2015.1100986.
- Кудаева Ф.М., Елисеев М.С., Барскова В.Г., Насонова В.А. Сравнение скорости наступления анальгетического и противовоспалительного эффектов различных форм нимесулида и диклофенака натрия при подагрическом артрите. *Терапевтический архив.* 2007;79(5):35–40. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9564188>.
- Feng X., Li Y., Gao W. Significance of the initiation time of urate lowering therapy in gout patients: a retrospective research. *Joint Bone Spine.* 2015;82(6):428–431. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.02.021.

25. Чикина М.Н. Профилактика приступов артрита при назначении урат-снижающей терапии у больных подагрой. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(6):760–766. doi: 10.14412/1995-4484-2018-760-766.
26. Liu K.L., Lee H.F., Chou S.H., Lin Y.C., Lin C.P., Wang C.L. et al. Acute gouty arthritis complicated with acute ST elevation myocardial infarction is independently associated with short- and long-term adverse non-fatal cardiac events. *Clin Rheumatol*. 2014;33(1):91–98. doi: 10.1007/s10067-013-2376-2.
27. Taylor W., Dalbeth N., Singh J.A., Rahn E.J., Mudano A.S., Chen Y.H. et al. Flare rate thresholds for patient assessment of gout disease activity states. *J Rheumatol*. 2020;jrheum.191242. doi: 10.3899/jrheum.191242.
28. Chikina M., Eliseev M. AB0921 Comparison of efficacy and safety of different anti-inflammatory drugs at initiation of urate-lowering therapy in patients with gout (preliminary data). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79(1):1761–1762. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.5164.
29. Tardif J.C., Kouz S., Waters D.D., Bertrand O.F., Diaz R., Maggioni A.P. et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497–2505. doi: 10.1056/NEJMoa1912388.
30. Алекберова З.С., Насонов Е.Л. Перспективы применения колхицина в медицине: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):183–190. doi: 10.14412/1995-4484-2020-183-190.
31. Solomon D.H., Liu C.C., Kuo I.H., Zak A., Kim S.C. Effects of colchicine on risk of cardiovascular events and mortality among patients with gout: a cohort study using electronic medical records linked with Medicare claims. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1674–1679. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207984.
32. Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008. *Am J Med*. 2012;125(7):679–687.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.09.033.
33. Елисеев М.С., Владимиров С.А., Насонов Е.Л. Применение метотрексата у больных с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(2):196–201. doi: 10.14412/1995-4484-2018-196-201.
34. Tabatabai M.R., Cummings N.A. Intravenous colchicine in the treatment of acute pseudogout. *Arthritis Rheum*. 1980;23(3):370–374. doi: 10.1002/art.1780230320.
35. Alvarez A., Spilberg I. Colchicine prophylaxis in pseudogout. *J Rheumatol*. 1986;13(4):804–805. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3772928/>.
36. Xu S., Liu X., Ming J., Chen S., Wang Y., Liu X. et al. A phase 3, multicenter, randomized, allopurinol-controlled study assessing the safety and efficacy of oral febuxostat in Chinese gout patients with hyperuricemia. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(6):669–678. doi: 10.1111/1756-185X.12648.
37. Schumacher H.R. Jr., Becker M.A., Wortmann R.L., MacDonald P.A., Hunt B., Streit J. et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*. 2008;59(11):1540–1548. doi: 10.1002/art.24209.
38. Chen C.H., Chen C.B., Chang C.J., Lin Y.J., Wang C.W., Chi C.C. et al. Hypersensitivity and Cardiovascular Risks Related to Allopurinol and Febuxostat Therapy in Asians: A Population-Based Cohort Study and Meta-Analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(2):391–401. doi: 10.1002/cpt.1377.
39. Gupta S.S., Sabharwal N., Patti R., Kupfer Y. Allopurinol-Induced Stevens-Johnson Syndrome. *Am J Med Sci*. 2019;357(4):348–351. doi: 10.1016/j.amjms.2018.11.018.
40. Chikina M., Eliseev M., Sheliabina O. AB0920 Application of the eular 2016 guidelines for urate-lowering therapy in clinical practice (data of a six-month prospective study). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79:1761. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.5171.
41. Becker M.A., Schumacher H.R., MacDonald P.A., Lloyd E., Lademacher C. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol*. 2009;36(6):1273–1282. doi: 10.3899/jrheum.080814.
42. Peng Y.L., Tain Y.L., Lee C.T., Yang Y.H., Huang Y.B., Wen Y.H., Hsu C.N. Comparison of uric acid reduction and renal outcomes of febuxostat vs allopurinol in patients with chronic kidney disease. *Sci Rep*. 2020;10(1):10734. doi: 10.1038/s41598-020-67026-1.
43. Kim S.H., Lee S.Y., Kim J.M., Son C.N. Renal safety and urate-lowering efficacy of febuxostat in gout patients with stage 4–5 chronic kidney disease not yet on dialysis. *Korean J Intern Med*. 2020;35(4):998–1003. doi: 10.3904/kjim.2018.423.
44. Lee J.W., Lee K.H. Comparison of renoprotective effects of febuxostat and allopurinol in hyperuricemic patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2019;51(3):467–473. doi: 10.1007/s11255-018-2051-2.
45. Juge P.A., Truchetet M.E., Pillebout E., Ottaviani S., Vigneau C., Loustau C. et al. Efficacy and safety of febuxostat in 73 gouty patients with stage 4/5 chronic kidney disease: A retrospective study of 10 centers. *Joint Bone Spine*. 2017;84(5):595–598. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.020.
46. Chou H.W., Chiu H.T., Tsai C.W., Ting I.W., Yeh H.C., Huang H.C., Kuo C.C. Comparative effectiveness of allopurinol, febuxostat and benzbromarone on renal function in chronic kidney disease patients with hyperuricemia: a 13-year inception cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;133(9):1620–1627. doi: 10.1093/ndt/gfx313.
47. Lin T.C., Hung L.Y., Chen Y.C., Lo W.C., Lin C.H., Tam K.W., Wu M.Y. Effects of febuxostat on renal function in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(29):e16311. doi: 10.1097/MD.00000000000016311.
48. Kojima S., Matsui K., Hiramitsu S., Hisatome I., Waki M., Uchiyama K. et al. Febuxostat for Cerebral and Cardiovascular Events PrEvEntion Study. *Eur Heart J*. 2019;40(22):1778–1786. doi: 10.1093/eurheartj/ehz119.
49. Ju C., Lai R.W.C., Li K.H.C., Hung J.K.F., Lai J.C.L., Ho J. et al. Comparative cardiovascular risk in users versus non-users of xanthine oxidase inhibitors and febuxostat versus allopurinol users. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;24:kez576. doi: 10.1093/rheumatology/kez576.

References

1. Richette P., Clerson P., Périssin L., Flipo R.M., Bardin T. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):142–147. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203779.
2. Elfishawi M.M., Zleik N., Kvirgic Z., Michet C.J. Jr., Crowson C.S., Matteson E.L., Bongartz T. The Rising Incidence of Gout and the Increasing Burden of Comorbidities: A Population-based Study over 20 Years. *J Rheumatol*. 2018;45(4):574–579. doi: 10.3899/jrheum.170806.
3. Eliseev M.S., Vladimirov S.A. The prevalence and clinical features of gout and calcium pyrophosphate deposition disease in patients with acute arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):375–378. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2015-375-378.
4. Robinson P.C. Gout – An update of aetiology, genetics, co-morbidities and management. *Maturitas*. 2018;118:67–73. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.10.012.
5. Pascual E., Andrés M., Vázquez-Mellado J., Dalbeth N. Severe gout: Strategies and innovations for effective management. *Joint Bone Spine*. 2017;84(5):541–546. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.10.004.
6. López López C.O., Lugo E.F., Alvarez-Hernández E., Peláez-Ballesteros I., Burgos-Vargas R., Vázquez-Mellado J. Severe tophaceous gout and disability: changes in the past 15 years. *Clin Rheumatol*. 2017;36(1):199–204. doi: 10.1007/s10067-016-3381-z.
7. Vargas-Santos A.B., Neogi T. Management of Gout and Hyperuricemia in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2017;70(3):422–439. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.01.055.
8. Eliseev M.S., Mukagova M.V., Glukhova S.I. Association of clinical manifestations and comorbidities with quality-of-life measures in patients with gout. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):45–50. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2015-45-50.
9. Richette P., Doherty M., Pascual E., Barskova V., Becce F., Castañeda-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.
10. FitzGerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T., Brignardello-Petersen R., Guyatt G., Abeles A.M. et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):744–760. doi: 10.1002/acr.24180.
11. Vladimirov S.A., Eliseev M.S., Ilyikh E.V., Marusenko I.M., Chichasova N.V., Yakupova S.P. *Gout. Clinical Guidelines*. Moscow; 2018. (In Russ.) Available at: <http://www.ma.cfuv.ru/docs/249620/%D0%9A%D0%A0%20%D0%9F%D0%BE%D0%B4%D0%B0%D0%B3%D1%80%D0%B0.pdf>.
12. Wason S., Mount D., Faulkner R. Single-dose, open-label study of the differences in pharmacokinetics of colchicine in subjects with renal impairment, including end-stage renal disease. *Clin Drug Investig*. 2014;34(12):845–855. doi: 10.1007/s40261-014-0238-6.
13. Fedorova A.A., Barskova V.G., Yakunina I.A., Nasonova V.A. Short course of glucocorticoids in patients with protracted and chronic gout arthritis. Part I: predictors of therapy efficacy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(3):62–67. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2008-661.
14. Oray M., Abu Samra K., Ebrahimiadib N., Meese H., Foster C.S. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(4):457–465. doi: 10.1517/14740338.2016.1140743.
15. Stout A., Friedly J., Standaert C.J. Systemic Absorption and Side Effects of Locally Injected Glucocorticoids. *PM&R*. 2019;11(4):409–419. doi: 10.1002/pmrj.1204.
16. Deandrade J.R., McCormick J.N., Hill A.G. Small doses of prednisolone in the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1964;23(2):158–162. doi: 10.1136/ard.23.2.158.
17. Nash D.M., Markle-Reid M., Brimble K.S., McArthur E., Roshanov P.S., Fink J.C. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of acute kidney injury and hyperkalemia in older adults: a population-based study. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(7):1145–1154. doi: 10.1093/ndt/gfz062.

18. Griffin M.R., Yared A., Ray W.A. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Acute Renal Failure in Elderly Persons. *American Journal of Epidemiology*. 2000;151(5):488–496. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010234.
19. Cheng H.F., Harris R.C. Cyclooxygenases, the kidney, and hypertension. *Hypertension*. 2004;43(3):525–530. doi: 10.1161/01.HYP.0000116221.27079.ea.
20. Karateev A.E., Nasonov E.L., Yakhno N.N., Ivashkin V.T., Chichasova N.V., Alekseeva L.I. et al. Clinical guidelines "Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice". *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4–23. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23.
21. Möller B., Pruijm M., Adler S., Scherer A., Villiger P.M., Finckh A. Chronic NSAID use and long-term decline of renal function in a prospective rheumatoid arthritis cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):718–723. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204078.
22. Kress H.G., Baltov A., Basiński A. et al. Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(1):23–36. doi: 10.1185/03007995.2015.1100986.
23. Kudaveva F.M., Eliseev M.S., Barskova V.G., Nasonova V.A. Comparison of the time to analgetic and anti-inflammatory effect in the treatment of gouty arthritis with nimesulide and sodium diclofenac. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2007;79(5):35–40. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9564188>.
24. Feng X., Li Y., Gao W. Significance of the initiation time of urate lowering therapy in gout patients: a retrospective research. *Joint Bone Spine*. 2015;82(6):428–431. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.02.021.
25. Chikina M.N. Prevention of arthritis attacks in the use of urate-lowering therapy in patients with gout. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):760–766. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2018-760-766.
26. Liu K.L., Lee H.F., Chou S.H., Lin Y.C., Lin C.P., Wang C.L. et al. Acute gouty arthritis complicated with acute ST elevation myocardial infarction is independently associated with short- and long-term adverse non-fatal cardiac events. *Clin Rheumatol*. 2014;33(1):91–98. doi: 10.1007/s10067-013-2376-2.
27. Taylor W., Dalbeth N., Singh J.A., Rahn E.J., Mudano A.S., Chen Y.H. et al. Flare rate thresholds for patient assessment of gout disease activity states. *J Rheumatol*. 2020;jrheum.191242. doi: 10.3899/jrheum.191242.
28. Chikina M., Eliseev M. AB0921 Comparison of efficacy and safety of different anti-inflammatory drugs at initiation of urate-lowering therapy in patients with gout (preliminary data). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79(1):1761–1762. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.5164.
29. Tardif J.C., Kouz S., Waters D.D., Bertrand O.F., Diaz R., Maggioni A.P. et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497–2505. doi: 10.1056/NEJMoa1912388.
30. Alekberova Z.S., Nasonov E.L. Prospects for using colchicine in medicine: new evidence. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):183–190. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2020-183-190.
31. Solomon D.H., Liu C.C., Kuo I.H., Zak A., Kim S.C. Effects of colchicine on risk of cardiovascular events and mortality among patients with gout: a cohort study using electronic medical records linked with Medicare claims. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1674–1679. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207984.
32. Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008. *Am J Med*. 2012;125(7):679–687.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.09.033.
33. Eliseev M.S., Vladimirov S.A., Nasonov E.L. Use of methotrexate in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):196–201. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2018-196-201.
34. Tabatabai M.R., Cummings N.A. Intravenous colchicine in the treatment of acute pseudogout. *Arthritis Rheum*. 1980;23(3):370–374. doi: 10.1002/art.1780230320.
35. Alvarellos A., Spilberg I. Colchicine prophylaxis in pseudogout. *J Rheumatol*. 1986;13(4):804–805. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3772928/>.
36. Xu S., Liu X., Ming J., Chen S., Wang Y., Liu X. et al. A phase 3, multicenter, randomized, allopurinol-controlled study assessing the safety and efficacy of oral febuxostat in Chinese gout patients with hyperuricemia. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(6):669–678. doi: 10.1111/1756-185X.12648.
37. Schumacher H.R. Jr., Becker M.A., Wortmann R.L., Macdonald P.A., Hunt B., Streit J. et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*. 2008;59(11):1540–1548. doi: 10.1002/art.24209.
38. Chen C.H., Chen C.B., Chang C.J., Lin Y.J., Wang C.W., Chi C.C. et al. Hypersensitivity and Cardiovascular Risks Related to Allopurinol and Febuxostat Therapy in Asians: A Population-Based Cohort Study and Meta-Analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(2):391–401. doi: 10.1002/cpt.1377.
39. Gupta S.S., Sabharwal N., Patti R., Kupfer Y. Allopurinol-Induced Stevens-Johnson Syndrome. *Am J Med Sci*. 2019;357(4):348–351. doi: 10.1016/j.amjms.2018.11.018.
40. Chikina M., Eliseev M., Sheliabina O. AB0920 Application of the eular 2016 guidelines for urate-lowering therapy in clinical practice (data of a six-month prospective study). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79:1761. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.5171.
41. Becker M.A., Schumacher H.R., MacDonald P.A., Lloyd E., Lademacher C. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol*. 2009;36(6):1273–1282. doi: 10.3899/jrheum.080814.
42. Peng Y.L., Tain Y.L., Lee C.T., Yang Y.H., Huang Y.B., Wen Y.H., Hsu C.N. Comparison of uric acid reduction and renal outcomes of febuxostat vs allopurinol in patients with chronic kidney disease. *Sci Rep*. 2020;10(1):10734. doi: 10.1038/s41598-020-67026-1.
43. Kim S.H., Lee S.Y., Kim J.M., Son C.N. Renal safety and urate-lowering efficacy of febuxostat in gout patients with stage 4–5 chronic kidney disease not yet on dialysis. *Korean J Intern Med*. 2020;35(4):998–1003. doi: 10.3904/kjim.2018.423.
44. Lee J.W., Lee K.H. Comparison of renoprotective effects of febuxostat and allopurinol in hyperuricemic patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2019;51(3):467–473. doi: 10.1007/s11255-018-2051-2.
45. Juge P.A., Truchetet M.E., Pillebout E., Ottaviani S., Vigneau C., Loustau C. et al. Efficacy and safety of febuxostat in 73 gouty patients with stage 4/5 chronic kidney disease: A retrospective study of 10 centers. *Joint Bone Spine*. 2017;84(5):595–598. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.020.
46. Chou H.W., Chiu H.T., Tsai C.W., Ting I.W., Yeh H.C., Huang H.C., Kuo C.C. Comparative effectiveness of allopurinol, febuxostat and benzbromarone on renal function in chronic kidney disease patients with hyperuricemia: a 13-year inception cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;13(9):1620–1627. doi: 10.1093/ndt/gfx313.
47. Lin T.C., Hung L.Y., Chen Y.C., Lo W.C., Lin C.H., Tam K.W., Wu M.Y. Effects of febuxostat on renal function in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(29):e16311. doi: 10.1097/MD.00000000000016311.
48. Kojima S., Matsui K., Hiramitsu S., Hisatome I., Waki M., Uchiyama K. et al. Febuxostat for Cerebral and Cardiovascular Events Prevention Study. *Eur Heart J*. 2019;40(22):1778–1786. doi: 10.1093/eurheartj/ehz119.
49. Ju C., Lai R.W.C., Li K.H.C., Hung J.K.F., Lai J.C.L., Ho J. et al. Comparative cardiovascular risk in users versus non-users of xanthine oxidase inhibitors and febuxostat versus allopurinol users. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;24:kez576. doi: 10.1093/rheumatology/kez576.

Информация об авторах:

Елисеев Максим Сергеевич, к.м.н., заведующий лабораторией микрокристаллических артритов, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; e-mail: elicmax@yandex.ru

Новикова Александра Михайловна, младший научный сотрудник лаборатории микрокристаллических артритов, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; e-mail: aleksandra.novikova@yandex.ru

Information about the authors:

Maxim S. Eliseev, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Microcrystal Arthritis, Federal State Budgetary Institution "V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology"; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: elicmax@yandex.ru

Aleksandra M. Novikova, Junior Researcher at the Laboratory of Microcrystal Arthritis, Federal State Budgetary Institution "V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology"; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: aleksandra.novikova@yandex.ru

Стратегия лечения остеоартрита у мультиморбидных пациентов: баланс эффективности и безопасности при выборе лекарственной терапии

К.Ю. Белова^{1,2✉}, ORCID: 0000-0002-7856-1567, e-mail: ksbelova@mail.ru

А.В. Назарова², ORCID: 0000-0003-3198-5829, e-mail: nazanna@rambler.ru

¹ Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

² Клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.В. Соловьева; 150003, Россия, Ярославль, ул. Загородный Сад, д. 11

Резюме

В связи с увеличением продолжительности жизни растет число людей пожилого и старческого возраста, имеющих различные хронические заболевания. Одним из наиболее распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата является остеоартрит. Согласно существующим рекомендациям, среди всех медикаментозных препаратов ведущее место в терапии пациентов с остеоартритом отводится симптоматическим медленнодействующим препаратам (SYSADOA). Данные многочисленных исследований показывают, что нередко у пожилых пациентов наблюдается мультиморбидность, что значительно ограничивает назначение им многих лекарственных препаратов. В таких случаях применение препаратов из группы SYSADOA становится основой терапии благодаря их безопасности. К лекарственным средствам данной группы относятся хондроитина сульфат и глюкозамина сульфат. Они являются одними из основных структурных компонентов хряща и синовиальной жидкости, используются для синтеза гликозаминогликанов, уменьшают процессы дегенерации хряща, а также проявляют анальгетическое и противовоспалительное действие. Кроме того, был показан целый ряд дополнительных плеiotропных эффектов этих препаратов, включающих положительное влияние на состояние мышц при саркопении, на снижение риска смертности от некоторых онкологических заболеваний и осложнений сахарного диабета. В последние годы появились также данные о применении препарата натуральной яичной мембраны (NEM), содержащего естественные гликозаминогликаны и белки, необходимые для поддержания состояния хряща и синовиальной оболочки. В исследованиях было показано его противовоспалительное действие, снижение интенсивности боли и улучшение функциональных показателей у пациентов с остеоартритом. Также было отмечено уменьшение продукции провоспалительных цитокинов при остеоартрите для вещества растительного происхождения гарпагофитума, которое имеет терапевтический потенциал в лечении заболеваний, связанных с воспалением и окислительным стрессом.

Ключевые слова: остеоартрит, мультиморбидность, SYSADOA, хондроитина сульфат, NEM-комплекс, гарпагофитум

Для цитирования: Белова К.Ю., Назарова А.В. Стратегия лечения остеоартрита у мультиморбидных пациентов: баланс эффективности и безопасности при выборе лекарственной терапии. *Медицинский совет.* 2020;(11):164–176. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-164-176.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Strategy for the management of osteoarthritis in multimorbid patients: the balance of effectiveness and safety while choosing drug therapy

Kseniia Yu. Belova^{1,2✉}, ORCID: 0000-0002-7856-1567, e-mail: ksbelova@mail.ru

Anna V. Nazarova², ORCID: 0000-0003-3198-5829, e-mail: nazanna@rambler.ru

¹ Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150003, Russia

² Yaroslavl Regional Clinical emergency hospital named after N.V. Solovyov; 11, Zagorodny Sad St., Yaroslavl, 150000, Russia

Abstract

Due to the increase in life expectancy, the number of elderly and senile people with various chronic diseases is growing. One of the most common diseases of the musculoskeletal system is osteoarthritis. According to existing recommendations among all medications the leading place in the treatment of patients with osteoarthritis is given to symptomatic slow-acting drugs (SYSADOA). Data from numerous studies show that these patients are often multimorbid, and this fact significantly restricts the appointment of many medications. In such cases, the use of drugs from the SYSADOA group becomes the basis of therapy due to their safety. Medications of this group include chondroitin sulfate and glucosamine sulfate. They are the main structural components of cartilage and synovial fluid and they are used for the synthesis of glycosaminoglycans, they reduce the degradation of cartilage, and also exhibit analgesic and anti-inflammatory effects. In addition, a number of other pleiotropic effects of these drugs have been shown, including a positive effect on muscles in sarcopenia, on reducing the risk of death from several cancers and complications of diabetes mellitus. In recent years, there has also been evidence of the use of the natural egg membrane preparation (NEM), which contains natural glycosamino-

glycans and proteins necessary for maintaining the condition of the cartilage and synovial membrane. Studies have shown its anti-inflammatory effect, reducing the intensity of pain and improving functional indicators in patients with osteoarthritis. There was also a decrease in the production of pro-inflammatory cytokines in osteoarthritis for the plant-derived substance harpagophytum, which has therapeutic potential in the treatment of diseases associated with inflammation and oxidative stress.

Keywords: osteoarthritis, multimorbidity, SYSADOA, chondroitin sulfate, NEM-complex, harpagophytum

For citation: Belova K.Yu., Nazarova A.V. Strategy for the management of osteoarthritis in multimorbid patients: the balance of effectiveness and safety while choosing drug therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(11):164–176. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-164-176.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия в мире отмечается существенное увеличение продолжительности жизни. Так, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, опубликованным во Всемирном докладе о старении и здоровье, на сегодняшний день впервые в истории большинство людей могут ожидать, что они доживут до своих 60 лет. В связи с этим закономерно и остро встает проблема мультиморбидности, так как к 70–85 годам почти четверть людей имеют одновременно пять и более заболеваний¹.

Среди них существенную долю составляют заболевания опорно-двигательного аппарата, занимая второе место среди причин инвалидизации людей во всем мире [1]. Наиболее распространенные из них – остеоартрит (ОА), остеопороз и саркопения – входят в так называемую аге-триаду.

Распространенность ОА в Европе у населения в возрасте 60–70 лет достигает 40%, а 80–85 лет – 60% [2]. По данным отечественных гериатров, в амбулаторной практике частота болевого синдрома в суставах и позвоночнике составляет 84%, а рентгенологические симптомы ОА коленных и/или тазобедренных суставов выявляются у 59,2% больных [3, 4]. При этом болевой синдром при ОА у лиц старше 60 лет характеризуется большей интенсивностью и продолжительностью, а также достоверно более значимым снижением физической активности, чем в группе лиц более молодого возраста [5].

Кроме того, пациенты, страдающие ОА, имеют большее число других хронических заболеваний. Так, по данным когортных исследований, лица с симптоматическим ОА коленного или тазобедренного суставов имеют на 8–61% выше риск развития депрессии, сердечно-сосудистых заболеваний, болей в спине и остеопороза, а при ОА коленного сустава также повышен риск сахарного диабета и перелома дистального отдела предплечья [6]. В другом систематическом обзоре 2019 г., включившем 42 исследования из 16 стран, у 67% (95% ДИ 57–74) больных с ОА отмечены другие сопутствующие заболевания, и наиболее часто среди них встречались инсульт (PR 2,61; 95% ДИ 2,13–3,21), язвенная болезнь желудка (PR 2,36; 95% ДИ 1,71–3,27) и метаболический синдром (PR 1,94; 95% ДИ 1,21–3,12) [7].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ОА И ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ПРЕПАРАТОВ

На сегодняшний день в мире разработан целый ряд рекомендаций, определяющих подходы к ведению пациентов с ОА [8–11]. Помимо этого, экспертным советом ревматологов России были отдельно определены алгоритмы и подходы к ведению больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике, что еще раз подчеркивает актуальность этого вопроса для практического здравоохранения [12].

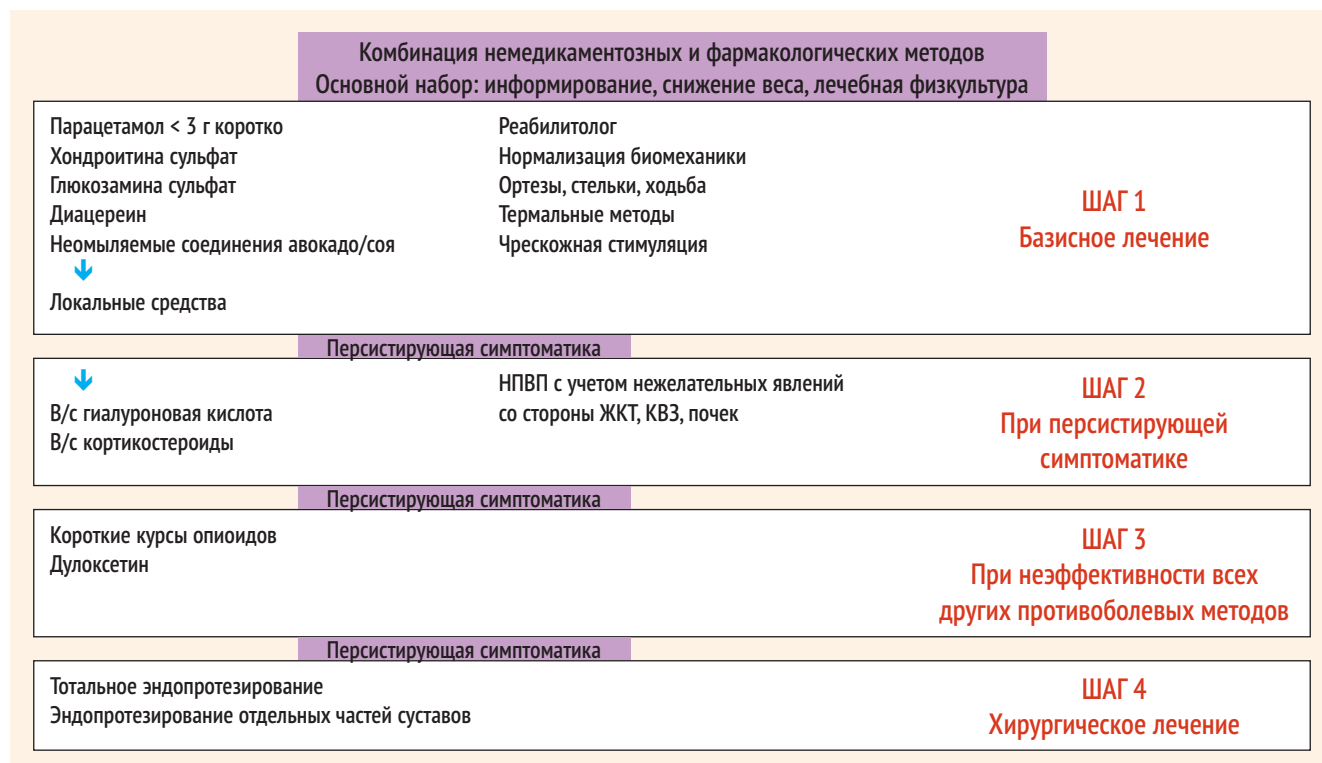
Не вызывает разногласий тот факт, что лечение больных ОА должно проводиться с использованием комбинации нефармакологических и фармакологических методов. Согласно обновленным в 2019 г. рекомендациям Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) [9], ведение пациента представляется в виде последовательных шагов (рис. 1). К основным немедикаментозным мероприятиям с доказанной эффективностью на любом шаге лечения относятся информирование пациента, снижение веса и лечебная физкультура. Помимо этого, первый шаг в качестве базисных средств включает использование парацетамола и лекарственных препаратов из группы симптоматических медленнодействующих препаратов (SYSADOA), а также локальной терапии. При персистировании симптоматики переходят ко второму шагу, где терапия дополняется нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и внутрисуставной терапией с применением глюкокортикостероидных гормонов и препаратов гиалуроновой кислоты. При неэффективности этих методов третьим шагом будет назначение короткого курса опиоидов или дулоксетина. Если данные противоболевые методы не справляются со своей задачей, то речь будет уже идти о хирургических методах лечения в виде эндопротезирования суставов.

Однако при наличии мультиморбидности у пациентов старших возрастных групп применение целого ряда из предлагаемых препаратов на практике представляет собой большую проблему. Например, относительно использования парацетамола в исследованиях приводятся данные о повышении риска развития почечной недостаточности, связанной с неумышленным превышением доз препарата, нарушением функции печени, развитием сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных нежелательных явлений [13–15], а также в целом об увеличении риска летальности

¹ Всемирный доклад о старении и здоровье. Режим доступа: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789244565049_rus.pdf?sequence=10.

● **Рисунок.** Алгоритм рекомендаций ESCEO для лечения ОА

● **Figure.** Algorithm recommendation for the management of osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO)



(RR 1,28; 95% ДИ 1,26–1,30) [15]. Одновременно с этим кокрейновский систематический обзор, включивший 10 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РКИ), показал, что прием одного парацетамола без других немедикаментозных методов лечения не дает клинически значимого эффекта при ОА коленного и тазобедренного суставов [16]. Поэтому, принимая во внимание небольшой анальгетический эффект и высокую частоту развития нежелательных явлений, использование рекомендованного в качестве первой линии терапии парацетамола следует ограничивать коротким курсом и небольшой суточной дозой (менее 3 г).

Известно, что назначение НПВП у ряда пациентов зачастую также может быть ограничено или невозможно в связи наличием у них класс-специфических побочных эффектов. По данным систематического обзора С. Cooper et al. [17], прием любых НПВП (как селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), так и неселективных НПВП в сочетании с ингибиторами протонной помпы) связан с одинаковой частотой нежелательных явлений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, с повышенным риском острого почечного повреждения, острого инфаркта миокарда, а также сердечной недостаточности вследствие ингибирования синтеза простагландинов и задержки жидкости. С приемом высокоселективных ЦОГ-2 ингибиторов, диклофенака и мелоксикама связан повышенный риск геморрагического инсульта. В связи с этим, по мнению исследователей [17], избыточная смертность, наблюдаемая при ОА, может быть частично объяснена приемом препара-

тов из группы НПВП, в том числе, возможно, и ингибиторов ЦОГ-2, а также использованием парацетамола.

По данным канадского когортного исследования, включившего 112 650 пациентов с ОА, прием трамадола по сравнению с применением диклофенака и ингибиторов ЦОГ-2 в течение одного года показал увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний и венозных тромбозов, а также больший риск возникновения перелома проксимального отдела бедренной кости и летального исхода [18].

Последние годы большое внимание в терапии хронических заболеваний уделяется использованию принципов персонализированного подхода. Именно исходя из этого, а также с учетом приведенных данных о безопасности применения различных препаратов на первый план у пациентов пожилого и старческого возраста с полиморбидностью выходит назначение симптоматических медленнодействующих средств. При этом следует учитывать необходимость выбора фармацевтически качественных препаратов [19, 20]. К этой группе препаратов относятся хондроитин сульфат (ХС), глюкозамина сульфат (ГС), диациреин, неомыляемые соединения авокадо/сои [9, 19].

Что касается последних двух препаратов, данные систематического обзора и метаанализа РКИ по изучению эффективности и безопасности неомыляемых соединений авокадо и соевых бобов у пациентов с ОА свидетельствуют о положительном эффекте при симптоматическом ОА коленного сустава, но не при ОА тазобедренного сустава, при этом данные по побочным эффектам у этого препарата были сходны с таковыми в группе плацебо [21].

Эффективность диацереина по уменьшению боли и улучшению функции суставов сравнима со стандартным лечением (в том числе с применением НПВП). Эффект последствия при прекращении приема этого препарата также подтвержден в систематических обзорах и метаанализах [22]. Помимо этого, дополнительным положительным свойством диацереина является доказанное улучшение контроля гликемии, снижение веса и уровня С-реактивного белка у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [23], а также снижение уровня гликированного гемоглобина ($HbA1c \leq 7,0\%$) [24]. В то же время применение диацереина ассоциируется с увеличением общего риска нежелательных явлений (ОШ 2,22; 95% ДИ 1,58–3,13; $I^2 = 52,8\%$), в первую очередь желудочно-кишечных расстройств в виде диареи (ОШ 2,85; 95% ДИ 2,02–4,04; $I^2 = 62,8\%$) и изменений в анализах мочи (ОШ 3,42; 95% ДИ 2,36–4,96; $I^2 = 17,0\%$) [25]. В связи с этим назначение данного препарата у пациента должно оценивать подходящую дозу и особенности самого больного [19, 26].

ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ И ГЛЮКОЗАМИНА СУЛЬФАТ: МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Наиболее изученными из группы симптоматических медленнодействующих препаратов являются ХС и ГС, которые вырабатываются хондроцитами и являются одними из основных структурных компонентов хряща и синовиальной жидкости. Клиническая эффективность их обусловлена тем, что эти соединения не только являются «строительным материалом» для синтеза гликозаминогликанов хряща, но и уменьшают процессы дегенерации этой вновь образованной ткани. Кроме того, они проявляют анальгетическое и противовоспалительное действие [27]. Основное отличие между их фармакологическими эффектами заключается в том, что ХС осуществляет медленное, пролонгированное действие, а применение ГС позволяет достигать быстрого эффекта, прежде всего относительно снятия воспаления и боли [28, 29].

Что касается ХС, есть данные, что он обладает противовоспалительной активностью, стимулирует синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты в суставе, ингибирует катаболическую активность хондроцитов, синтез протеолитических ферментов и оксида азота, уменьшает атерогенез при ожирении. В суставном хряще высокое содержание ХС играет важную роль в создании высокого осмотического потенциала, обеспечивающего плотность и упругость хрящевого матрикса [30, 31], а также обеспечивает сопротивление его сжатию, поддерживая структурную целостность, гомеостаз, замедляя разрушение [32]. Было показано, что ХС улучшает фосфорно-кальциевый обмен в хрящевой ткани, ингибирует ферменты, нарушающие структуру и функции суставного хряща, тормозит процессы дегенерации хрящевой ткани, стимулирует синтез гликозаминогликанов, нормализует метаболизм гиалиновой ткани, способствует регенерации хрящевых

поверхностей и суставной сумки и уменьшает боль в мышцах [33].

Молекула ХС представляет собой сульфатированный гликозаминогликан, состоящий из длинных неразветвленных цепей с повторяющимися остатками N-ацетилгалактозамина и глюкуроновой кислоты. Подобное строение молекулы ХС обуславливает ее полианионные свойства и участие в процессах транспорта воды, аминокислот и липидов в аваскулярных участках хряща [34]. Одна полисахаридная цепь ХС содержит около 40 повторяющихся дисахаридных единиц и имеет молекулярную массу 104–106 Да [35].

Потенциал и роль ХС в других биохимических процессах в организме человека продолжает активно изучаться, только за последний год в системе Pubmed опубликован один метаанализ и 48 обзорных статей, касающихся этой темы, причем объектом интереса ученых являются не только его хондропротективные свойства, но и влияние на ангиогенез [36] и даже использование в качестве наноносителя для доставки лекарств при комбинированной терапии онкологических заболеваний [37]. Раскрыта регулирующая роль ХС в антиген-презентировании и взаимодействии с различными физиологически активными молекулами, включая цитокины, хемокины и факторы роста, которые контролируют поведение клеток во время развития и прогрессирования различных заболеваний, таких как рак, инфекции и воспаление [38]. ХС является одним из важнейших веществ в регуляции клеточного развития, клеточной адгезии, пролиферации и дифференцировки, а также есть данные о его роли (в комбинации с другими биополимерами) как материала для конструирования биологических тканей при создании каркасов, которые являются основой и ускоряют регенерацию поврежденных структур [32].

Недавно опубликованное клиническое исследование по применению ХС при ОА показало эффективность его в уменьшении структурных изменений в суставах с параллельным симптоматическим клинически значимым действием [19, 39]. Размер анальгетического эффекта ХС, по некоторым данным, составляет 0,75 [19, 40]. О каких-либо значительных побочных эффектах или передозировках ХС в клинических испытаниях не сообщалось, что говорит о его долгосрочной безопасности [32].

Глюкозамин – моносахарид, необходимый для синтеза ХС. Недостаток глюкозамина в синовиальной жидкости ухудшает ее качество и может вызвать такое клиническое проявление, как «хруст» в суставах. Глюкозамина сульфат (ГС) – важный нутриент, его рекомендуемая норма ежедневного потребления для взрослых в Российской Федерации составляет не менее 700 мг. С фармакологической точки зрения ГС является корректором метаболизма костной и хрящевой ткани и относится к группе «Прочие нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства» (M01AX по АТХ) [41].

ГС оказывает синергический эффект с молекулами ХС. По результатам биоинформационного анализа протеома был определен основной молекулярный меха-

низм противовоспалительного действия ГС, который заключается в ингибировании транслокации внутрь клеточного ядра ядерного фактора каппа-В (NF-κB), который является универсальным фактором транскрипции, контролирующим экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла, и он же работает как один из центральных медиаторов воспаления во всех типах клеток. Подобно ХС, ГС ингибирует эффекты провоспалительного белка NF-κB посредством связывания с центральным таргетным белком – рецептором CD44. При этом, в отличие от ХС, молекула ГС является уже готовым моносахаридом и не нуждается в переработке на более мелкие субъединицы. Поэтому она быстро «просачивается» в синовиальную жидкость и соединительнотканную структуру хряща и повсеместно активирует рецепторы CD44. Исходно малым размером молекулы и объясняется быстрое действие субстанции ГС на воспаление и снятие боли. ГС препятствует осуществлению эффектов провоспалительных цитокинов, и прежде всего фактора некроза опухоли-α, а также снижает избыточную активность матриксных металлопротеиназ (ММП) [42]. Кроме того, по результатам постгеномного анализа установлено, что ГС воздействует на цитокиновый сигнальный путь JAK/STAT, синтез IgA, регулирует миграцию лейкоцитов и активность интерферона.

В последние годы накоплены значительные данные исследований, позволяющих говорить об эффективности применения ХС и ГС при хронической боли в суставах и спине [43–49]. Так, обезболивающее действие ГС сравнимо с применением коротких курсов НПВП [40]. В 2015 г. в проведенном систематическом кокрейновском обзоре [45] было показано, что пероральные формы ХС в виде монотерапии и в комбинации с ГС по анальгетическому действию достоверно превосходили плацебо у пациентов с ОА.

В недавнем двойном слепом многоцентровом исследовании MOVES, проведенном в четырех странах Европы у 606 пациентов с ОА коленного сустава 2–3 стадии (по Келлгрэну – Лоуренсу) и болевым синдромом от умеренного до сильного (индекс WOMAC ≥ 301 по шкале 0–500), оценивалась клиническая эффективность комбинации ХС в суточной дозе 1200 мг и глюкозамина гидрохлорида (ГГ) 1500 мг по сравнению с целекоксибом 200 мг/сут. Авторы исследования сделали вывод, что при 6-месячном применении комбинация ХС + ГГ обладала сравнимой с целекоксибом эффективностью в уменьшении боли, скованности, функционального ограничения и выпота в суставах при хорошей переносимости [46].

Что касается безопасности указанных препаратов, по данным последних метаанализов не выявлено статистически значимого увеличения серьезных побочных эффектов со стороны различных систем и органов, включая желудочно-кишечную, сердечно-сосудистую, нервную, почечную и мочевыводящую системы, а также со стороны кожи, подкожной клетчатки, соединительной ткани, костно-мышечной системы при приеме ХС (ОШ 0,70; 95% ДИ

0,51–0,98) [20, 50], ГС (ОШ 0,99; 95% ДИ 0,79–1,23) и их комбинации (ОШ 2,79; 95% ДИ 0,30–26,0) [51] по сравнению с плацебо.

Таким образом, имея доказательства эффективности по противовоспалительному и обезболивающему действию при длительном применении и преимуществу их в аспекте безопасности, особенно у пожилых и коморбидных пациентов, можно рассматривать ХС и ГС как основу для лечения ОА.

В последние годы увеличивается количество исследований, подтверждающих разнообразные плеiotропные эффекты ХС и ГС. Так, были получены данные о влиянии этой комбинации на состояние мышц при саркопении. Было показано, что их применение способствует повышению экспрессии фермента гиалуроназы HYAL1 и увеличивает активность рецептора CD44, что, в свою очередь, вызывают деградацию гиалуронана и аномально фосфорилированного и сульфатированного ХС, благодаря чему уменьшаются дистрофические изменения в мышцах, усиливается миогенез и тем самым замедляется прогрессирование саркопении [28].

В проспективном когортном исследовании VITAL, включавшем 77 510 участников в возрасте 50–76 лет, был подробно изучен риск смертности от различных причин у лиц, применявших глюкозамин. Было обнаружено снижение риска смерти от онкологических заболеваний (ОШ 0,87; 95% ДИ 0,76–0,98), в основном это касалось рака легких и гематопозитического рака, а также снижение летальности от болезней дыхательных путей (ОР 0,59; 95% ДИ 0,41–0,83) [52].

Взаимодействие ХС и ГС с рецептором CD44 способствует снижению хронического воспаления, что приводит к торможению пролиферации и стимуляции апоптоза опухолевых клеток. Кроме того, ГС ингибирует в них метаболизм тимидина, модулирует процессы гликозилирования белков, тормозит цикл клеточного деления, ингибирует протеасомы и в конечном итоге вызывает аутофагическую гибель посредством стимуляции стресса в эндоплазматическом ретикулуле. Что касается ХС, он стимулирует апоптоз раковых клеток, подавляет экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и активность ММП, ингибирует активность каскада Wnt/бета-катенин, способствуя инкапсуляции опухолевых образований, и тормозит процесс метастазирования [53]. Поэтому есть данные, что применение комбинации ХС и ГС является перспективным направлением в долговременной профилактике опухолевых заболеваний. Сегодня уже имеются данные крупномасштабных клинических исследований, показывающих, что регулярный прием ГС снижает риск развития колоректального рака [54].

Полученные данные РКИ показали, что ни ХС, ни ГС не оказывают отрицательного влияния на инсулинорезистентность и метаболизм глюкозы у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, а противовоспалительные эффекты ГС и ингибирование процессов О-ацетилглюкозаминирования способствуют профилактике осложнений данного заболевания [55, 56].

ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА МУКОСАТ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОА, ПРИМЕНЕНИЕ ЕГО РАЗЛИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Первый отечественный лекарственный препарат фармацевтической субстанции ХС в форме раствора для инъекций был синтезирован и апробирован в 1987 г. во Всесоюзном научно-исследовательском институте технологии кровезаменителей и гормональных препаратов (ВНИИТКП). Было проведено экспериментальное изучение специфического фармакологического действия препарата ХС, условно названного Артрон, в дальнейшем получившего название Мукосат, в форме раствора для инъекций [57].

Переносимость и безопасность препарат изучалась в 1988 г. в ММА им. И.М. Сеченова (Москва)² и в 1990 г. в ЛенГИДУВ им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург)³. По неопубликованным данным, в первом исследовании лечение препаратом проведено 19 больным ОА коленных и/или тазобедренных суставов I–II рентгенологических стадий в период обострения. Пациентам проводили 5–8 внутримышечных инъекций, при хорошей переносимости лечение продолжалось до 25 введений. По результатам исследования у трех больных развились незначительные побочные реакции в виде крапивницы, мышечной скованности и судорог мышц ног, которые стали причиной отмены у них ХС. У двоих больных была отмечена тенденция к повышению аминотрансфераз. Все другие показатели оставались без существенной динамики. Таким образом, в исследовании не было выявлено тяжелых побочных реакций или лабораторных неблагоприятных проявлений⁴.

Другое неопубликованное клиническое исследование эффективности и переносимости препарата Мукосат⁵ включило 21 пациента 29–74 лет с ОА коленных, тазобедренных, плечевых суставов I–II стадии. Исследуемый препарат вводили по 1,0 мл внутримышечно через день № 2–3, затем по 2,0 мл до 25–30 инъекций. В период лечения исключались внутрисуставные введения препаратов, физиотерапевтическое лечение, не использовались НПВП, если они не были назначены ранее. После первого курса лечения отмечено статистически достоверное уменьшение счета боли, суставного индекса, суставного счета, числа пораженных суставов, функционального индекса Ли. Эффект сохранялся в течение 2–4 мес. Через 3–4 мес. после окончания первого курса десяти пациентам был проведен повторный курс. Уменьшение суставного синдрома у них отмечено со 2-й нед. лечения и было максимальным к концу терапии. Препарат хорошо переносился,

аллергических реакций не было. Отмечалось снижение СОЭ, транзиторная эозинофилия с последующей нормализацией. Лишь у одного пациента было отмечено незначительное повышение уровня билирубина до начала лечения и на фоне терапии при нормальном уровне других биохимических показателей. У двух больных появились следы белка в моче через 7 дней от начала лечения, в дальнейшем анализы мочи нормализовались. У одной больной после 8-й инъекции появился белок в моче (0,02%), препарат был временно отменен, однако от дальнейшего лечения она отказалась⁶. К концу 1-го курса из-за значительного уменьшения болевого синдрома четверо больных смогли обходиться без НПВП, шестеро пациентов уменьшили дозировку препарата или принимали его эпизодически. Из девяти больных, получавших НПВП к началу проведения 2-го курса, к концу его пятеро уменьшили дозировку, а четверо смогли их полностью отменить. Таким образом, был сделан вывод о том, что Мукосат обладает высокой анальгетической активностью и хорошо переносится пациентами с ОА I–II стадий [58].

С 1994 г. оригинальный ХС – лекарственный препарат Мукосат® – прошел все фазы регистрационных исследований и используется у взрослых для лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний в качестве лекарственного средства с доказанными симптом- и структурно-модифицирующими эффектами [57]. В отличие от биоактивных концентратов, Мукосат® имеет изученную фармакокинетику: уже через 15 мин после внутримышечного введения ХС обнаруживается в синовиальной жидкости, а в суставном хряще его содержание достигает максимума через 48 ч⁷ [59]. Следует отметить, что положительный эффект от лечения наблюдается уже через 2–3 нед. после начала введения препарата, а терапевтический результат сохраняется длительное время (3–6 мес) после окончания курса лечения⁸.

Согласно предоставленному Росздравнадзором Периодическому отчету по безопасности применения лекарственного препарата Мукосат, за период с 27 июля 2015 г. по 30 мая 2017 г.⁹ зарегистрирована только одна нежелательная реакция, что позволяет сделать вывод о стабильно положительном соотношении «польза – риск» при пострегистрационном опыте применения данного лекарственного препарата [58].

Позднее в нескольких отечественных исследованиях была проведена оценка эффективности и безопасности применения препарата Мукосат в терапии хронической боли в нижней части спины. Так, в работе Е.В. Истоминой и Р.К. Шихкеримова показано, что у 46 пациентов с хронической неспецифической болью в пояснично-крестцовом отделе позвоночника его использование привело к умень-

² Открытое неконтролируемое исследование эффективности и безопасности парентеральной формы хондроитина сульфата Новые лекарственные средства и подходы к лечению (Мукосат®). Клиника внутренних болезней № 3 1-го лечебного факультета I ММА им. И.М. Сеченова, 1988 г. Материалы предоставлены компанией ДИАМЕД-фарма (из архива компании).

³ Открытое неконтролируемое исследование эффективности и безопасности парентеральной формы хондроитина сульфата (Мукосат®). Кафедра ревматологии ЛенГИДУВ им. С.М. Кирова, 1990 г. Материалы предоставлены компанией ДИАМЕД-фарма (из архива компании).

⁴ Открытое неконтролируемое исследование эффективности и безопасности парентеральной формы хондроитина сульфата Новые лекарственные средства и подходы к лечению (Мукосат®). Клиника внутренних болезней № 3 1-го лечебного факультета I ММА им. И.М. Сеченова, 1988 г. Материалы предоставлены компанией ДИАМЕД-фарма (из архива компании).

⁵ Открытое неконтролируемое исследование эффективности и безопасности парентеральной формы хондроитина сульфата (Мукосат®). Кафедра ревматологии ЛенГИДУВ им. С.М. Кирова, 1990 г. Материалы предоставлены компанией ДИАМЕД-фарма (из архива компании).

⁶ Открытое неконтролируемое исследование эффективности и безопасности парентеральной формы хондроитина сульфата (Мукосат®). Кафедра ревматологии ЛенГИДУВ им. С.М. Кирова, 1990 г. Материалы предоставлены компанией ДИАМЕД-фарма (из архива компании).

⁷ Инструкция по медицинскому применению препарата Мукосат. Р №000570/01 от 28.03.2016.

⁸ Открытое неконтролируемое исследование эффективности и безопасности парентеральной формы хондроитина сульфата Новые лекарственные средства и подходы к лечению (Мукосат®). Клиника внутренних болезней № 3 1-го лечебного факультета I ММА им. И.М. Сеченова, 1988 г. Материалы предоставлены компанией ДИАМЕД-фарма (из архива компании).

⁹ Данные ПОБЛ препарата Мукосат® за отчетный период с 27 июля 2015 по 30 мая 2017 г. Отчет предоставлен компанией ДИАМЕДфарма (из архива компании).

шению болевого синдрома уже на 10-й день терапии. К окончанию 25-дневного курса были получены статистически значимые различия в выраженности спонтанной боли по ВАШ (уровень ее в покое составлял $4,22 \pm 1,28$ балла до начала терапии, после проведенного курса показатели достигли $2,13 \pm 0,24$, $p < 0,001$; показатели болевого синдрома при движении составили соответственно $5,78 \pm 1,15$ и $4,56 \pm 0,47$ балла, $p < 0,001$). Через 3 мес. не было отмечено нарастания болевого синдрома. Также статистически значимо снизилась потребность в применении НПВС: до лечения их постоянно использовали 36 (78,26%) пациентов, к концу курса сократил прием до двух раз в неделю 21 (58,33%) пациент, отменили 10 (27,77%) человек. Наряду с этим было зафиксировано улучшение подвижности в поясничном отделе позвоночника. Среди нежелательных эффектов у трех (6,5%) пациентов отмечалась диспепсия, которая купировалась самостоятельно [60].

В другом исследовании изучалась эффективность локального применения инъекционной формы Мукосата в составе комплексной терапии хронической боли в спине. В открытое сравнительное проспективное исследование были включены 45 пациентов, которые получали антидепрессанты, антиконвульсанты, физиотерапию, блокады с 1%-м лидокаином. В основной группе дополнительно вводился Мукосат по 2 мл внутримышечно паравerteбрально и периартикулярно в область фасеточных суставов с последующим внутримышечным введением № 10. На 12-й день в основной группе отмечалось уменьшение болевого синдрома на 3,2 балла, в группе сравнения – на 1,5 балла ($p = 0,02$). На 30-й день уменьшение боли более чем на 50% отметили 18 (60,0%) пациентов основной группы и четверо (26,7%) больных в группе сравнения, $p = 0,03$ [61].

Применение препарата Мукосат у больных с ОА и различными сопутствующими заболеваниями (онкологические, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ожирение) было проведено Г.И. Гуляевой и др. [62]. В исследование вошли 49 женщин (средний возраст $52,4 \pm 7,9$ лет), интенсивность боли по ВАШ составила $60,2 \pm 10,1$ мм (шкала 0–100 мм), индексы WOMAC-боль $220,7 \pm 84,5$ мм, WOMAC-скованность $89,3 \pm 39,5$ мм, WOMAC-функция $726 \pm 229,9$ мм, WOMAC общий $1036,4 \pm 353,9$ мм. В контрольную группу вошли 15 пациенток с ОА, не получавших никакие SYSADOA в течение 6 мес до начала лечения, «по требованию» или постоянно принимающих НПВП. По результатам исследования динамика боли по ВАШ и индексу WOMAC была статистически достоверна через 3, 8 и 12 нед.; 18% пациенток основной группы прекратили прием НПВП уже на 3-й нед., 54% принимали НПВП «по требованию» до 8-й нед. Отличный эффект отметили 42%, хороший – 22%, низкий – 8% больных. Нежелательных реакций и побочных эффектов не выявлено [62].

Таким образом, по результатам целого ряда исследований было показано, что инъекционная форма препарата Мукосат является эффективным и безопасным лекарственным средством как в лечении хронической боли в нижней части спины, так и болевого синдрома при ОА.

Принимая во внимание программу импортозамещения, стартовавшую с 2015 г. в Российской Федерации, использование оригинального российского препарат Мукосат представляется чрезвычайно актуальным для практического здравоохранения. В настоящий момент препарат заслуженно переживает свое второе рождение [63]. По мнению авторитетных ревматологов, отечественный внутримышечный ХС Мукосат имеет в своей научной базе все необходимые фундаментальные доклинические и клинические исследования, доказал свою эффективность, а главное – обладает благоприятным профилем безопасности, позволяющим применять его коморбидным пациентам в течение длительного времени. Следует помнить, что побочные эффекты при продолжительном приеме других препаратов гораздо более часты, а также отметить, что при длительном использовании ХС возрастают его противовоспалительный и обезболивающий эффекты [58].

Еще одной формой лекарственного препарата Мукосат® являются капсулы, в уникальный состав которых входят ГС и ХС, а также NEM-комплекс и сухой экстракт корней гарпагофитума. Состав и клиническая эффективность пероральной формы Мукосата подробно исследованы. Данный препарат показал эффективность в ряде клинических исследований при ОА [64, 65].

Натуральная яичная мембрана (NEM) – новый оригинальный нутриент, содержащий естественные гликозаминогликаны и белки, необходимые для поддержания состояния хряща и синовиальной оболочки. Методика эффективного и рационального отделения мембраны от яичной скорлупы для производства в промышленном масштабе была разработана компанией ESM Technologies, LLC (г. Картаге, штат Миссури, США). Яичная мембрана выделяется, частично гидролизует по оригинальному методу, высушивается и тщательно перемешивается, и таким образом получается запатентованный препарат мембраны яичной скорлупы NEM®. Композиционный анализ NEM®, проведенный компанией ESM, выявил высокое содержание белков и умеренное содержание глюкозамина (до 1% в сухом веществе), ХС (до 1%), гиалуроновой кислоты (до 2%) и коллагена I типа (до 5%).

В экспериментах было доказано, что NEM® может оказывать влияние на провоспалительные цитокины как ранней фазы воспаления (ИЛ-1 β и ФНО- α), так и поздней фазы (MCP-1, MIP-1 α и β , RANTES и ФРЭС), с чем и связывают механизм ее противовоспалительного действия, предотвращающего трансформацию и деграцию хрящевой ткани [66]. Влияние NEM® на продукцию 4-дневными культурами моноцитов периферической крови ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, а также ИФН- γ и ФНО- α доказано и для серийных разведений водного раствора экстракта NEM (NEM-AQ), и для продукта NEM, прошедшего через процесс пищеварения в условиях *in vitro* (NEM-IVD). NEM-AQ приводил к снижению пролиферации моноцитов и статистически значимым изменениям продукции ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН- γ . Под действием специфического митогена Т-клеток фитогемагглютинаина NEM-IVD снижал выработку ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН- γ и ФНО- α в культурах клеток. В культурах, содержащих митоген Т-клеток фитолак-

ки, NEM снижал продукцию ИЛ-10, а максимальная тестовая доза повышала уровень ИЛ-6 и снижала уровень ФНО- α . NEM-AQ в двух наименьших концентрациях значительно снижал выработку ФНО- α культурами моноцитов периферической крови в присутствии митогена фитолакки по сравнению с контрольным продуктом процесса пищеварения в условиях *in vitro* и нативного продукта NEM. Полученные результаты в совокупности говорят о том, что NEM может оказывать влияние на межклеточные связи в результате воздействия как специфического митогена Т-клеток фитогемагглютинина, так и митогена фитолакки, и это влияние может быть частично опосредовано через снижение уровня провоспалительного цитокина ФНО- α . Подавление выработки ФНО- α в присутствии NEM создает предпосылки для использования натуральной яичной мембраны NEM в качестве противовоспалительного средства. Эти исследования дают информацию о возможном механизме действия NEM® в условиях *in vivo*.

Было проведено рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование OPTION для оценки эффективности и безопасности NEM в лечении боли и нарушений функций у пациентов с ОА коленных суставов [67]. В исследование было включено 67 пациентов, больные основной группы получали 500 мг NEM ($n = 34$), остальные – плацебо ($n = 33$) ежедневно на протяжении 8 нед. Было получено статистически значимое влияние на показатели боли и скованности на всех сроках наблюдения уже начиная с 10 дней от начала лечения (до 26,6%), но не на функциональные показатели и динамику общих индексов WOMAC, хотя была отмечена тенденция к их улучшению. Не было отмечено каких-либо серьезных побочных эффектов.

Результаты двух открытых клинических исследований [68] продемонстрировали эффективность NEM на протяжении 4 недель у 11 пациентов (исследование без контрольной группы) и 28 пациентов (исследование с контрольной группой). Больные получали NEM в таблетках по 500 мг. Оба исследования оценивали изменение интенсивности болевого синдрома на фоне лечения, в первом исследовании также оценивали объем движений в суставах и связанную с ним интенсивность боли. Оценка проводилась на 7-й и 30-й день. В первом исследовании уже через 7 дней был получен значимый эффект по увеличению объема движений (на 27,8%, $p = 0,038$), а через 30 дней – по снижению интенсивности боли (на 72,5%; $p = 0,007$), увеличению объема движений в суставах (на 43,7%; $p = 0,006$) и связанной с движением интенсивности боли (снижение показателя на 75,9%; $p = 0,021$). Во втором исследовании достоверные данные были получены в группе, получавшей NEM, через 7 дней в виде снижения интенсивности боли на 31,3% ($p = 0,014$), в контрольной группе она снизилась на 18,4% ($p = 0,021$). Через 30 дней эффект сохранялся (снижение интенсивности боли на 30,2%; $p = 0,0001$). В обоих исследованиях переносимость терапии расценена как хорошая, нежелательных явлений не было [4].

Противовоспалительный и хондропротективный эффект NEM подтвержден в недавнем исследовании у 60 здоровых женщин в постменопаузе, которые были рандомизированы в две группы, получавшие перорально NEM 500 мг ($n = 30$) или плацебо ($n = 30$) в течение двух недель, с выполнением режима упражнений (50–100 шагов степ-аэробики через день) с оценкой через 1 и 2 нед. В качестве первичной конечной точки было принято снижение уровня маркера деградации хрящевой ткани С-терминального телопептида коллагена II типа (CTX-II), вызванного физической нагрузкой. В результате при использовании NEM был получен значительный абсолютный эффект лечения (TEabs) по сравнению с плацебо в виде достоверного снижения уровня CTX-II через 1 нед. (TEab – 17,2%, $p = 0,002$) и 2 нед. (TEab – 9,9%, $p = 0,042$). Не было выявлено существенных различий в интенсивности болей при физической нагрузке, но отмечено более быстрое уменьшение боли в суставах, вызванной ходьбой (день 8), скованности (день 4), а также снижение дискомфорта сразу после тренировки (день 7) на фоне приема NEM [69].

Таким образом, NEM – новое эффективное и безопасное средство лечения боли и нарушений функции суставов при ОА. Прием NEM в дозе 500 мг в день значительно уменьшает боль, причем эффект отмечается и на ранних сроках терапии (через 7 дней), и при более продолжительном наблюдении (через 30 дней). Данное средство также может рассматриваться в качестве профилактики клинической манифестации ОА при хондропении вследствие его противовоспалительного эффекта, а также как элемент восполнения потери гликозаминогликанов. Единственным препаратом в России, содержащим NEM-комплекс, является Мукосат [4].

Кроме вышеперечисленных компонентов, в состав капсул Мукосат входит *Harpagophytum procumbens* (мартиния душистая) – травянистое растение, которое можно найти в засушливых степях Южной Африки, особенно в пустыне Калахари. Его издавна использовали в традиционной медицине в виде настоев, отваров, настоек, порошков и экстрактов. Основными соединениями этого цветка, называемого еще «дьявольским когтем», являются иридоидные гликозиды, такие как гарпагозид, гарпагид и прокумбид, которые присутствуют в клубнях растения. Помимо этого, в нем содержатся также сахара (в основном тетрасахарид стахиоза), тритерпеноиды (олеаноловая и урсоловая кислоты), фитостеролы (преимущественно β -ситостерол), ароматические кислоты (кофеиновая, коричная и хлорогеновая кислоты) и флавоноиды (лютеолин и кемпферол) [70]. Влияние гликозида гарпагозид на организм человека изучается с 1970 г., и особенно активно последние 20 лет. В одном из последних обзоров итальянских ученых, посвященных действию «дьявольского когтя», приводятся данные об исследованном потенциале его в качестве терапевтического агента при лечении заболеваний, связанных с воспалением и окислительным стрессом, включая артрит, остеопороз, воспалительные заболевания кишечника, боли в нижней части спины, диабет 1-го типа и нейродегенеративные заболевания [70].

В исследовании *in vitro* на культуре клеток хондроцитов в условиях модели воспаления, характерной для остеоартрита, изучалось действие гарпагозида на подавление производства таких провоспалительных цитокинов/хемокинов, как IL-6 и ММП, в ответ на стимуляцию IL-1 β . Было отмечено, что гарпагозид значительно изменил общий уровень экспрессии этих хемокинов. Так, экспрессия IL-6 была значительно ингибирована при предварительном воздействии на хондроциты гарпагозида. В то же время не было отмечено снижения активации транскрипционных факторов NF- κ B и C/EBP β , но подавлялась индукция, фосфорилирование и ДНК-связывающая активность c-FOS белка, одного из основных компонентов фактора транскрипции AP-1. Кроме того, существенно снижалась экспрессия MMP-13 в культуре клеток хондроцитов. Таким образом, проведенное исследование позволяет сделать вывод, что гарпагозид оказывает значительный противовоспалительный эффект опосредованно, путем подавления активности c-FOS/AP-1 в хондрокитах при ОА [71].

В другом исследовании изучался антиостеопоротический эффект гарпагозида в клеточных культурах как *in vitro*, так и *in vivo* с использованием модели остеопороза у мышей с овариоэктомией. Препарат индуцировал образование кости, стимулируя пролиферацию остеобластов, увеличивая активность щелочной фосфатазы и минерализацию в остеобластных клетках MC3T3-E1, вызывая экспрессию биомаркеров костеобразования посредством регуляции сигнального пути BMP2 и Wnt в клетках MC3T3-E1, подавлял RANKL-индуцированный остеокластогенез культивируемых клеток костного мозга мыши. Пероральное введение животным гарпагозида восстанавливало потерю трабекулярной кости, вызванную овариоэктомией. Минеральная плотность бедренной кости также значительно увеличивалась. Повышенные сывороточные уровни остеокальцина, C-концевого телопептида и тартрат-резистентной кислой фосфатазы снижались при лечении данным препаратом. Эти данные свидетельствуют о том, что гарпагозид может защитить от потери костной массы, индуцируемой овариоэктомией, путем стимуляции дифференцировки остеобластов и ингибирования резорбции остеокластов. Следовательно, этот препарат может являться потенциальным кандидатом для лечения постменопаузального остеопороза [72].

Обнаружены неоднозначные эффекты гарпагозида и гарпагида при повышенной экспрессии ФНО- α недифференцированными и дифференцированными клетками THP-1 в условиях воспаления. Оба иридоида уменьшают секрецию ФНО- α в дифференцированных клетках THP-1, тогда как недифференцированные клетки плохо отвечали на это воздействие. Тем не менее в недифференцированных клетках гарпагозид и гарпагид индуцировали экспрессию мРНК определенных белков, участвующих в трансмиграции лейкоцитов. Экспрессия мРНК TNF α и ICAM-1 была особенно увеличена через 3 ч и могла сохраняться на высоком уровне даже через 48 ч после воздействия препарата. Выработка L-селектина и PSGL-1 также сильно индуцировалась через 48 ч. Этот неодно-

значный эффект гарпагозида и гарпагида подчеркивает их иммуномодулирующую функцию в виде облегчения миграции клеток в воспаленную ткань, в результате чего возрастает противовоспалительная активность резидентных макрофагов [73].

В лечении пациентов с ОА сегодня широко применяются и препараты для локального использования. В существующих клинических рекомендациях [8–11] эти средства назначаются, начиная уже с первого шага терапии заболевания (*рис.*). Есть данные, что локальные формы НПВП обладают умеренным действием на боль, сравнимым с эффектом пероральных НПВП, но лучшим профилем безопасности благодаря их низкой системной абсорбции [51, 19].

К мазевым средствам, влияющим на метаболизм хрящевой ткани, можно отнести мазь Мукосат, содержащую ХС и диметилсульфоксид. В соответствии с данными, полученными в экспериментальных исследованиях на мышах с использованием радиомеченого ^3H -ХС, показатель всасываемости его из препарата составляет 14%¹⁰, и максимальная концентрация в суставе достигается уже через 30 мин.

Таким образом, препарат Мукосат является лекарственным средством с доказанной эффективностью и хорошей переносимостью при лечении больных остеоартритом и болями в нижней части спины. Линейка препаратов Мукосат включает в себя различные формы (Мукосат (ХС) для внутримышечного и внутрисуставного введения, комбинированный пероральный Мукосат и мазь), это продукты оригинальной разработки с высоким профилем безопасности, способные уменьшать воспалительные процессы и боль в суставах, улучшать их подвижность, восстанавливать структуру поврежденного хряща и снижать потребность в приеме НПВП пациентами. Они могут назначаться последовательно и параллельно, увеличивая эффективность друг друга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время ОА является одним из ведущих заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста, приводящим к повышению заболеваемости, инвалидизации и снижению качества жизни. В связи с высокой частотой мультиморбидности у таких пациентов назначение многих препаратов, входящих в клинические рекомендации по ведению ОА, ограничено или невозможно. Вопрос поиска и внедрения в повседневную практику безопасных и эффективных препаратов для лечения ОА у пожилых пациентов крайне актуален, и симптоматические медленнодействующие средства, к которым относятся также и различные формы препарата Мукосат, являются такими препаратами с доказанной эффективностью и благоприятным профилем безопасности.



Поступила / Received 10.06.2020
Поступила после рецензирования / Revised 25.06.2020
Принята в печать / Accepted 30.06.2020

¹⁰ Инструкция по медицинскому применению препарата Мукосат мазь.

- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–1858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
- Castell M.V., van der Pas S., Otero A., Síviero P., Dennison E., Denkiner M. et al. Osteoarthritis and frailty in elderly individuals across six European countries: results from the European Project on OsteoArthritis (EPOSA). *BMC Musculoskeletal Disor.* 2015;16:359. doi: 10.1186/s12891-015-0807-8.
- Наумов А.В., Шамуилова М.М. Остеоартрит – стратегия решений: взгляд с высоты современных знаний. *Consilium Medicum*. 2012;14(2):81–85. Режим доступа: <https://medi.ru/info/9228/>.
- Наумов А.В., Ховасова Н.О., Ткачева О.Н. Хондропения в авангарде эпидемии остеоартрита: от старения суставов к клиническому манифесту болезни. *Лечащий врач*. 2018;12(6):69–73. Режим доступа: <https://www.diamed-farma.com/content/articles/xondropeniya-v-avangarde-epidemii-osteoartrita.pdf>.
- Hana S., Aicha B.T., Selim D., Ines M., Rawdha T. Clinical and Radiographic Features of Knee Osteoarthritis of Elderly Patients. *Current Rheumatology Reviews*. 2018;14(2):181–187. doi: 10.2174/1573397113666170425150133.
- Pihl K., Turkiewicz A., Hughes V., Zhang W., Bierma-Zeinstra S.M.A., Prieto-Alhambra D., Englund M. OR0184 Risk of comorbidities following incident clinician-diagnosed knee or hip osteoarthritis: a registry-based cohort study. *Ann Rheumatol Dis*. 2020;79:114. Available at: https://ard.bmj.com/content/79/Suppl_1/114.1.
- Swain S., Sarmanova A., Coupland C., Doherty M., Zhang W. Comorbidities in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res*. 2020;72(7):991–1000. doi: 10.1002/acr.24008.
- 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.
- Bruyère O., Honvo G., Veronesi 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). *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2019;49(3):337–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
- Kloppenburger 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 the Rheum Dis*. 2019;78(1):16–24. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213826.
- Насонов Е.Л. (ред.) *Российские клинические рекомендации. Ревматология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442616.html>.
- Наумов А.В., Алексеева Л.И. Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике. *Клинические рекомендации*. М.; 2016. Режим доступа: <https://medvestnik.ru/apps/mv/assets/uploads/%D0%A1%D1%82%D0%B0%D1%82%D1%8C%D0%B8/REK-osteo2016.pdf>.
- Conaghan P.G., Arden N., Avouac B., Migliore A., Rizzoli R. Safety of Paracetamol in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? *Drugs & Aging*. 2019;36(5):7–14. doi: 10.1007/s40266-019-00658-9.
- Kanchanasurakit S., Arsu A., Sirilapabla W., Duangjai A., Saokaew S. Acetaminophen use and risk of renal impairment: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Research and Clinical Practice*. 2020;39(1):81–92. doi: 10.23876/j.krcp.19.106.
- Roberts E., Delgado Nunes V., Buckner S., Latchem S., Constanti M., Miller P. et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheumat Dis*. 2015;75(3):552–559. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206914.
- Leopoldino A.O., Machado G.C., Ferreira P.H., Pinheiro M.B., Day R., McLachlan A.J. et al. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;(2):CD013273. doi: 10.1002/14651858.CD013273.
- Cooper C., Chapurlat R., Al-Daghri N., Herrero-Beaumont G., Bruyère O., Rannou F. et al. Safety of Oral Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? *Drugs & Aging*. 2019;36(1):15–24. doi: 10.1007/s40266-019-00660-1.
- Li L., Lu N., Xie H., Cibere J., Kopec J., Esdaile J., Avina-Zubieta J.A. OP0191 Association of tramadol with all-cause mortality, cardiovascular disease, venous thromboembolism and hip fractures among patients with osteoarthritis. A population-based study. *Ann Rheumat Dis*. 2020;79:118–119. Available from: https://ard.bmj.com/content/79/Suppl_1/118.1.
- Алексеева Л.И. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года. *PMJ*. 2019;(4):2–6. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Obnovlenie_klinicheskikh_rekomendaciy_po_lecheniyu_bolnykh_osteoartritom_2019_goda.
- Honvo G., Bruyère O., Reginster J.-Y. Update on the role of pharmaceutical-grade chondroitin sulfate in the symptomatic management of knee osteoarthritis. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2019;31(8):1163–1167. doi: 10.1007/s40520-019-01253-z.
- Simental-Mendía M., Sánchez-García A., Acosta-Olivo C.A., Vilchez-Cavazos F., Osuna-Garate J., Peña-Martínez V.M., Simental-Mendía L.S. Efficacy and safety of avocado-soybean unsaponifiables for the treatment of hip and knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(9):1607–1615. doi: 10.1111/1756-185X.13658.
- Pavelka K., Bruyère O., Cooper C., Kanis J.A., Leeb B.F., Maheu E. et al. Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCEO. *Drugs & Aging*. 2016;33(2):75–85. doi: 10.1007/s40266-016-0347-4.
- Guo S., Guo X., Zhang H., Zhang X., Li Z. The Effect of Diacerein on Type 2 Diabetic Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials with Trial Sequential Analysis. *J Diabet Res*. 2020;2020. doi: 10.1155/2020/2593792.
- Tres G.S., Fuchs S.C., Piovesan F., Koehler-Santos P., Pereira F. dos S., Camey S. et al. Effect of Diacerein on Metabolic Control and Inflammatory Markers in Patients with Type 2 Diabetes Using Antidiabetic Agents: A Randomized Controlled Trial. *J Diabet Res*. 2018;2018. doi: 10.1155/2018/4246521.
- Pelletier J.-P., Martel-Pelletier J. Diacerein-containing products: same risk of diarrhoea? *Aging Clin Exp Res*. 2018;30(4):411–412. doi: 10.1007/s40520-018-0911-3.
- Ly C., Wang L., Zhu X., Lin W., Chen X., Huang Z. et al. Glucosamine promotes osteoblast proliferation by modulating autophagy via the mammalian target of rapamycin pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;99:271–277. doi: 10.1016/j.biopha.2018.01.066.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М., Шостак Н.А., Рудаков К.В. Молекулярные механизмы миопротективного действия хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при саркопении. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(1):117–124. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-117-124.
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Лила А.М., Наумов А.В., Сорокина М.А., Рудаков К.В. Результаты постгеномного анализа молекулы глюкозамина сульфата указывают на перспективы лечения коморбидных заболеваний. *Современная ревматология*. 2018;12(4):129–136. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-129-136.
- Engles C.D., Hauser P.J., Abdullah S.N., Culkin D.J., Hurst R.E. Intravesical Chondroitin Sulfate Inhibits Recruitment of Inflammatory Cells in an Acute Acid Damage "Leaky Bladder" Model of Cystitis. *Urology*. 2012;79(2):483.e13–483.e17. doi: 10.1016/j.jurology.2011.10.010.
- Hardingham T. Chondroitin sulfate and joint disease. *Osteoarthritis and Cartilage*. 1998;6(SA):3–5. doi: 10.1016/S1063-4584(98)80004-6.
- Bishnoi M., Jain A., Hurkat P., Jain S.K. Chondroitin sulphate: a focus on osteoarthritis. *Glycoconjugate Journal*. 2016;33(5):693–705. doi: 10.1007/s10719-016-9665-3.
- Шавловская О.А., Романов И.Д. Применение хондропротекторов при хронической боли в спине и остеоартрите. *Медицинский совет*. 2020;(2):122–130. doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-122-130.
- Conte A., Volpi N., Palmieri L., Bahous I., Ronca G. Biochemical and pharmacokinetic aspects of oral treatment with chondroitin sulfate. *Arzneimittelforschung*. 1995;45(8):918–925. Available at: <https://www.vetanco.com/pdf/cosequin/Conte%20A.%20Volpi.arzneim-Forsch%20Drug.%201995.pdf>.
- Родичкин П.В., Шаламанов Н.С. Клиническая фармакология хондропротекторов. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2012;10(3):18–27. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/RCF/article/viewFile/767/372>.
- Kastana P., Choleva E., Poimenidi E., Karamanos N., Sugahara K., Papadimitriou E. Insight into the role of chondroitin sulfate E in angiogenesis. *FEBS Journal*. 2019;286(15):2921–2936. doi: 10.1111/febs.14830.
- Khan A.R., Yang X., Du X., Yang H., Liu Y., Khan A.Q., Zhai G. Chondroitin sulfate derived theranostic and therapeutic nanocarriers for tumor-targeted drug delivery. *Carbohydrate Polymers*. 2020;233:115837. doi: 10.1016/j.carbpol.2020.115837.
- Hatano S., Watanabe H. Regulation of Macrophage and Dendritic Cell Function by Chondroitin Sulfate in Innate to Antigen-Specific Adaptive Immunity. *Fron Immunol*. 2020;11. doi: 10.3389/fimmu.2020.00232.
- Zegels B., Crozes P., Uebelhart D., Bruyère O., Reginster J.Y. Equivalence of a single dose (1200 mg) compared to a three-time a day dose (400 mg) of chondroitin 4&6 sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a randomized double blind placebo controlled study. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2013;21(1):22–27. doi: 10.1016/j.joca.2012.09.017.
- Pavelka K., Gatterová J., Olejarová M., Machacek S., Giacomelli G., Rovati L.C. Glucosamine Sulfate Use and Delay of Progression of Knee Osteoarthritis: A 3-Year, Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind Study. *Arch Intern Med*. 2002;162(18):2113–2125. doi: 10.1001/archinte.162.18.2113.
- Zhu X., Wu D., Sang L., Wang Y., Shen Y., Zhuang X. et al. Comparative effectiveness of glucosamine, chondroitin, acetaminophen or celecoxib for the treatment of knee and/or hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(4):595–602. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29465368/>.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М., Громов А.Н. Молекулярные механизмы глюкозамина сульфата при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника: результаты протеомного анализа. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):38–44. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-38-44.

42. Наумов А.В., Верткин А.Л., Шамуилова М.М., Мендель О.И., Семенов П.А., Шарина Н.П. Стратификация риска и стратегические решения фармако-терапии остеоартроза в терапевтической практике. *Справочник поликлинического врача*. 2009;(5):38–45. Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=206080>.
43. Raynauld J.P., Martel-Pelletier J., Dorais M., Haraoui B., Choquette D., Abram F. et al. Total Knee Replacement as a Knee Osteoarthritis Outcome: Predictors Derived from a 4-Year Long-Term Observation following a Randomized Clinical Trial Using Chondroitin Sulfate. *Cartilage*. 2013;4(3):219–226. doi: 10.1177/1947603513483547.
44. Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R., Maxwell L.J. Chondroitin for osteoarthritis. Singh J.A., editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(1):CD005614. doi: 10.1002/14651858.cd005614.pub2.
45. Hochberg M.C., Martel-Pelletier J., Monfort J., Möller I., Castillo J.R., Arden N. et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheumat Dis*. 2015;75(1):37–44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792.
46. Navarro S.L., Herrero M., Martinez H., Zhang Y., Ladd J., Lo E. et al. Differences in Serum Biomarkers between Combined Glucosamine and Chondroitin Versus Celecoxib in a Randomized, Double-blind Trial in Osteoarthritis Patients. *Antiinflamm Anti-Allergy Agents Med Chem*. 2020;19(2):190–201. doi: 10.2174/1871523018666190115094512.
47. Reginster J.-Y., Dudler J., Blicharski T., Pavelka K. Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONDroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). *Ann Rheumat Dis*. 2017;76(9):1537–1543. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210860.
48. Наумов А.В., Шаров М.Н., Ховасова Н.О., Прокофьева Ю.С. Результаты применения интермиттирующей схемы парентерального введения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата в старт-терапии хронической боли в суставах и спине у коморбидных пациентов. *ПМЖ*. 2018;4(II):47–54. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Rezulytaty_primeneniya_intermittiruyushey_shemy_parenteralnogo_vvedeniya_hondroitina_sulyfata_i_glyukozamina_sulyfata_v_start-terapii_hronicheskoy_boli_v_sustavah_i_spine_u_komorbidnyh_pacientov/
49. Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R., Maxwell L.J. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(1):CD005614. doi: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.
50. Honvo G., Reginster J.-Y., Rabenda V., Geerinck A., Mkini O., Charles A. et al. Safety of Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs & Aging*. 2019;36(S1):65–99. doi: 10.1007/s40266-019-00662-z.
51. Zhu X., Sang L., Wu D., Rong J., Jiang L. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2018;13(1). doi: 10.1186/s13018-018-0871-5.
52. Bell G.A., Kantor E.D., Lampe J.W., Shen D.D., White E. Use of glucosamine and chondroitin in relation to mortality. *European Journal of Epidemiology*. 2012;27(8):593–603. doi: 10.1007/s10654-012-9714-6.
53. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М., Романов И.С., Назаренко А.Г. Систематический анализ исследований противоопухолевых эффектов хондропротекторов глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата. *ПМЖ*. 2019;4(1):4–10. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sistematicheskiy_analiz_issledovaniy_protivopuholevyh_effektov_hondroprotektorov_glyukozamina_sulyfata_i_hondroitina_sulyfata/
54. Kantor E.D., Newton C.C., Giovannucci E.L., McCullough M.L., Campbell P.T., Jacobs E.J. Glucosamine use and risk of colorectal cancer: results from the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Causes & Control*. 2018;29(3):389–397. doi: 10.1007/s10552-018-1003-6.
55. Scroggie D.A., Albright A., Harris M.D. The Effect of Glucosamine-Chondroitin Supplementation on Glycosylated Hemoglobin Levels in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Placebo-Controlled, Double-blinded, Randomized Clinical Trial. *Arch Intern Med*. 2003;163(13):1587–1590. doi: 10.1001/archinte.163.13.1587.
56. Громова О.Н., Торшин И.Ю., Лиля А.М., Наумов А.В., Громова А.Н., Рудаков К.В. О безопасности применения глюкозамина сульфата у пациентов с резистентностью к инсулину. *Consilium Medicum*. 2019;(4):75–83. Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=386575>.
57. Данилов А.Б. Антиноцицептивный эффект хондропротекторов – миф или реальность? *Manage pain*. 2018;(1):8–13.
58. Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Коваленко А.А. Пополнение современного арсенала средств терапии остеоартрита. Отечественный препарат хондроитина сульфат: акцент на безопасность его применения. *Фарматека*. 2018;(s2):12–19. doi: 10.18565/pharmateca.2018.s2.12-19.
59. Закирова Д.Р., Бурганов Э.Р., Гайнутдинов А.Р., Хузина Г.Р. Фенотипическая классификация остеоартрита и возможности патогенетической терапии. *Современная медицина*. 2018;(1):209–212. Режим доступа: <http://infocompany-sovmmed.ru/wp-content/uploads/2019/01/183-186.pdf>.
60. Истомина Е.В., Шихкеримов Р.К. Возможности применения хондроитина сульфата у пациентов с хронической болью в спине. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(3):12–15. doi: 10.17116/jnevro201911903112.
61. Антипенко Е.А., Ерохина М.Н., Седышев Д.В., Козлова Т.Ю., Лапшина О.В. Локальная хондропротективная терапия в комплексном лечении хронической боли в спине. *Доктор.Ру*. 2019;6(161):27–30. doi: 10.31550/1727-2378-2019-161-6-27-30.
62. Гулиева Г.И., Койчев А.А., Гулиева Л.А. Мукосат в лечении остеоартрита. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018;(12):111–115. doi: 10.17116/hirurgia2018121111.
63. Современный взгляд специалистов смежных областей на проблему дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника. *Поликлиника*. 2017;(Спецвыпуск 4). Режим доступа: https://medi.ru/info/14973/#cslm_anch.
64. Danesch U., Seybold M., Rittinghausen R., Treibel W., Bitterlich N. NEM Brand Eggshell Membrane Effective in the Treatment of Pain Associated with Knee and Hip Osteoarthritis: Results from a Six Center, Open Label German Clinical Study. *Journal of Arthritis*. 2014;3(3). doi: 10.4172/2167-7921.1000136.
65. Brunello E., Masini A. NEM Brand Eggshell Membrane Effective in the Treatment of Pain and Stiffness Associated with Osteoarthritis of the Knee in an Italian Study Population. *Int J Clin Med*. 2016;7(2):169–175. doi: 10.4236/ijcm.2016.72017.
66. Benson K.F., Ruff K.J., Jensen G.S. Effects of Natural Eggshell Membrane (NEM) on Cytokine Production in Cultures of Peripheral Blood Mononuclear Cells: Increased Suppression of Tumor Necrosis Factor- α Levels After In Vitro Digestion. *J Med Food*. 2012;15(4):360–368. doi: 10.1089/jmf.2011.0197.
67. Ruff K.J., Winkler A., Jackson R.W., DeVore D.P., Ritz B.W. Eggshell membrane in the treatment of pain and stiffness from osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Clinical Rheumatology*. 2009;28(8):907–914. doi: 10.1007/s10067-009-1173-4.
68. Ruff K.J., DeVore D.P., Leu M.D., Robinson M.A. Eggshell membrane: A possible new natural therapeutic for joint and connective tissue disorders. Results from two open-label human clinical studies. *Clinical Interventions in Aging*. 2009;2009(4):235–240. doi: 10.2147/cia.s5797.
69. Ruff K.J., Morrison D., Duncan S.A., Back M., Aydogan C., Theodosakis J. Beneficial effects of natural eggshell membrane versus placebo in exercise-induced joint pain, stiffness, and cartilage turnover in healthy, postmenopausal women. *Clinical Interventions in Aging*. 2018;13:285–295. doi: 10.2147/CIA.S15378.
70. Menghini L., Recinella L., Leone S., Chiavaroli A., Cicala C., Brunetti L. et al. Devil's claw (*Harpagophytum procumbens*) and chronic inflammatory diseases: A concise overview on preclinical and clinical data. *Phytother Res*. 2019;33(9):2152–2162. doi: 10.1002/ptr.6395.
71. Haseeb A., Ansari M.Y., Haqqi T.M. Harpagoside suppresses IL-6 expression in primary human osteoarthritis chondrocytes. *Journal of Orthopaedic Research*. 2016;35(2):311–320. doi: 10.1002/jor.23262.
72. Chung H.-J., Kim W.K., Oh J., Kim M., Shin J.-S., Lee J. et al. Anti-Osteoporotic Activity of Harpagoside by Upregulation of the BMP2 and Wnt Signaling Pathways in Osteoblasts and Suppression of Differentiation in Osteoclasts. *J Natl Prod*. 2017;80(2):434–442. doi: 10.1021/acs.jnatprod.6b00964.
73. Schopohl P., Grüneberg P., Melzig M.F. The influence of harpagoside and harpagide on TNF α -secretion and cell adhesion molecule mRNA-expression in IFN γ /LPS-stimulated THP-1 cells. *Fitoterapia*. 2016;110:157–165. doi: 10.1016/j.fitote.2016.03.005.

References

1. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–1858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
2. Castell M.V., van der Pas S., Otero A., Siviero P., Dennison E., Denkiner M. et al. Osteoarthritis and frailty in elderly individuals across six European countries: results from the European Project on OsteoArthritis (EPOSA). *BMC Musculoskelet Dis*. 2015;16:359. doi: 10.1186/s12891-015-0807-8.
3. Naumov A.V., Shamuilova M.M. Osteoarthritis – a solution strategy: a view with the benefit of modern knowledge. *Consilium Medicum*. 2020;14(2):81–85. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/9228/>.
4. Naumov A.V., Hovasova N.O., Tkacheva O.N. Chondropenia followed by epidemic of osteoarthritis: from joint aging to the clinical manifestations. *Lechashchily vrach = Attending Doctor*. 2018;(12):69–73. (In Russ.) Available at: <https://www.diamed-farma.com/content/articles/xondropeniya-v-avangarde-epidemii-osteoartrita.pdf>.
5. Hana S., Aicha B.T., Selim D., Ines M., Rawdha T. Clinical and Radiographic Features of Knee Osteoarthritis of Elderly Patients. *Current Rheumatology Reviews*. 2018;14(2):181–187. doi: 10.2174/1573397113666170425150133.

6. Pihl K, Turkiewicz A, Hughes V, Zhang W, Bierma-Zeinstra S.M.A., Prieto-Alhambra D., Englund M. OR0184 Risk of comorbidities following incident clinician-diagnosed knee or hip osteoarthritis: a registry-based cohort study. *Ann Rheumatol Dis*. 2020;79:114. Available at: https://ard.bmj.com/content/79/Suppl_1/114.1.
7. Swain S., Sarmanova A., Coupland C., Doherty M., Zhang W. Comorbidities in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res*. 2020;72(7):991–1000. doi: 10.1002/acr.24008.
8. 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.
9. Bruyère O., Honvo G., Veronesi 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). *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2019;49(3):337–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
10. 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 the Rheum Dis*. 2019;78(1):16–24. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213826.
11. Nasonov E.L. (ed.) *Russian clinical guidelines. Rheumatology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.). Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442616.html>.
12. Naumov A.V., Alekseeva L.I. *Management of patients with osteoarthritis and comorbidity in general medical practice. Clinical guidelines*. Moscow; 2016. (In Russ.). Available at: <https://medvestnik.ru/apps/mv/assets/uploads/%D0%A1%D1%82%D0%B0%D1%82%D1%8C%D0%B8/REK-osteo2016.pdf>.
13. Conaghan P.G., Arden N., Avouac B., Migliore A., Rizzoli R. Safety of Paracetamol in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? *Drugs & Aging*. 2019;36(S1):7–14. doi: 10.1007/s40266-019-00658-9.
14. Kanchanasurakit S., Arsu A., Sirilapbpla W., Duangjai A., Saokaew S. Acetaminophen use and risk of renal impairment: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Research and Clinical Practice*. 2020;39(1):81–92. doi: 10.23876/j.krcp.19.106.
15. Roberts E., Delgado Nunes V., Buckner S., Latchem S., Constanti M., Miller P. et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheumatol Dis*. 2015;75(3):552–559. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206914.
16. Leopoldino A.O., Machado G.C., Ferreira P.H., Pinheiro M.B., Day R., McLachlan A.J. et al. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;(2):CD013273. doi: 10.1002/14651858.CD013273.
17. Cooper C., Chapurlat R., Al-Daghri N., Herrero-Beaumont G., Bruyère O., Rannou F. et al. Safety of Oral Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? *Drugs & Aging*. 2019;36(1):15–24. doi: 10.1007/s40266-019-00660-1.
18. Li L., Lu N., Xie H., Cibere J., Kopec J., Esdaile J., Avina-Zubieta J.A. OP0191 Association of tramadol with all-cause mortality, cardiovascular disease, venous thromboembolism and hip fractures among patients with osteoarthritis. A population-based study. *Ann Rheumatol Dis*. 2020;79:118–119. Available from: https://ard.bmj.com/content/79/Suppl_1/118.1.
19. Alekseeva L.I. Clinical guidelines update on the treatment of patients with osteoarthritis in 2019. *RMZh = RMJ*. 2019;(4):2–6. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Obnovlenie_klinicheskikh_rekomendaciy_po_lecheniyu_bolnyh_osteoartritom_2019_goda/
20. Honvo G., Bruyère O., Reginster J.-Y. Update on the role of pharmaceutical-grade chondroitin sulfate in the symptomatic management of knee osteoarthritis. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2019;31(8):1163–1167. doi: 10.1007/s40520-019-01253-z.
21. Simental-Mendía M., Sánchez-García A., Acosta-Olivo C.A., Vilchez-Cavazos F., Osuna-Garate J., Peña-Martínez V.M., Simental-Mendía L.S. Efficacy and safety of avocado-soybean unsaponifiables for the treatment of hip and knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(9):1607–1615. doi: 10.1111/1756-185X.13658.
22. Pavelka K., Bruyère O., Cooper C., Kanis J.A., Leeb B.F., Maheu E. et al. Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCEO. *Drugs & Aging*. 2016;33(2):75–85. doi: 10.1007/s40266-016-0347-4.
23. Guo S., Guo X., Zhang H., Zhang X., Li Z. The Effect of Diacerein on Type 2 Diabetic Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials with Trial Sequential Analysis. *J Diabet Res*. 2020;2020. doi: 10.1155/2020/2593792.
24. Tres G.S., Fuchs S.C., Piovesan F., Koehler-Santos P., Pereira F. dos S., Camey S. et al. Effect of Diacerein on Metabolic Control and Inflammatory Markers in Patients with Type 2 Diabetes Using Antidiabetic Agents: A Randomized Controlled Trial. *J Diabet Res*. 2018;2018. doi: 10.1155/2018/4246521.
25. Pelletier J.-P., Martel-Pelletier J. Diacerein-containing products: same risk of diarrhoea? *Aging Clin Exp Res*. 2018;30(4):411–412. doi: 10.1007/s40520-018-0911-3.
26. Lv C., Wang L., Zhu X., Lin W., Chen X., Huang Z. et al. Glucosamine promotes osteoblast proliferation by modulating autophagy via the mammalian target of rapamycin pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;99:271–277. doi: 10.1016/j.biopha.2018.01.066.
27. Gromova O.A., Torshin I.Y., Lila A.M., Shostak N.A., Rudakov K.V. Molecular mechanisms of myoprotective action of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in sarcopenia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):117–124. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-117-124.
28. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Lila A.M., Naumov A.V., Sorokina M.A., Rudakov K.V. The results of postgenomic analysis of a glucosamine sulfate molecule indicate the prospects of treatment for comorbidities. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology*. 2018;12(4):129–136. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-129-136.
29. Engles C.D., Hauser P.J., Abdullah S.N., Culkin D.J., Hurst R.E. Intravesical Chondroitin Sulfate Inhibits Recruitment of Inflammatory Cells in an Acute Acid Damage "Leaky Bladder" Model of Cystitis. *Urology*. 2012;79(2):483.e13–483.e17. doi: 10.1016/j.jurology.2011.10.010.
30. Hardingham T. Chondroitin sulfate and joint disease. *Osteoarthritis and Cartilage*. 1998;6(SA):3–5. doi: 10.1016/S1063-4584(98)80004-6.
31. Bishnoi M., Jain A., Hurkat P., Jain S.K. Chondroitin sulphate: a focus on osteoarthritis. *Glycoconjugate Journal*. 2016;33(5):693–705. doi: 10.1007/s10719-016-9665-3.
32. Shavlovskaya O.A., Romanov I.D. The use of chondroitin sulfate (Mucosat) for the treatment of chronic back pain and osteoarthritis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(2):122–130. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-122-130.
33. Conte A., Volpi N., Palmieri L., Bahous I., Ronca G. Biochemical and pharmacokinetic aspects of oral treatment with chondroitin sulfate. *Arzneimittelforschung*. 1995;45(8):918–925. Available at: <https://www.vetanco.com/pdf/cosequin/Conte%20A.%20Volpi.arzneim-Forsch-%20Drug.%201995.pdf>.
34. Rodichkin P.V., Shalamanov N.S. Clinical pharmacology of cartilage protectors. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2012;10(3):18–27. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/RCF/article/viewFile/767/372>.
35. Kastana P., Choleva E., Poimenidi E., Karamanos N., Sugahara K., Papadimitriou E. Insight into the role of chondroitin sulfate E in angiogenesis. *FEBS Journal*. 2019;286(15):2921–2936. doi: 10.1111/febs.14830.
36. Khan A.R., Yang X., Du X., Yang H., Liu Y., Khan A.Q., Zhai G. Chondroitin sulfate derived theranostic and therapeutic nanocarriers for tumor-targeted drug delivery. *Carbohydrate Polymers*. 2020;233:115837. doi: 10.1016/j.carbpol.2020.115837.
37. Hatano S., Watanabe H. Regulation of Macrophage and Dendritic Cell Function by Chondroitin Sulfate in Innate to Antigen-Specific Adaptive Immunity. *Front Immunol*. 2020;11. doi: 10.3389/fimmu.2020.00232.
38. Zegels B., Crozes P., Uebelhart D., Bruyère O., Reginster J.Y. Equivalence of a single dose (1200 mg) update to a three-time a day dose (400 mg) of chondroitin 4&6 sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a randomized double blind placebo controlled study. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2013;21(1):22–27. doi: 10.1016/j.joca.2012.09.017.
39. Pavelká K., Gatterová J., Olejarová M., Machacek S., Giacovelli G., Rovati L.C. Glucosamine Sulfate Use and Delay of Progression of Knee Osteoarthritis: A 3-Year, Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind Study. *Arch Intern Med*. 2002;162(18):2113–2123. doi: 10.1001/archinte.162.18.2113.
40. Zhu X., Wu D., Sang L., Wang Y., Shen Y., Zhuang X. et al. Comparative effectiveness of glucosamine, chondroitin, acetaminophen or celecoxib for the treatment of knee and/or hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(4):595–602. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29465368/>.
41. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M., Gromov A.N. Molecular mechanisms of action of glucosamine sulfate in the treatment of degenerative-dystrophic diseases of the joints and spine: results of proteomic analysis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):38–44. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-38-44.
42. Naumov A.V., Vertkin A.L., Shamilova M.M., Mendel O.I., Semenov P.A., Sharina N.P. Risk stratification and strategic solutions in the osteoarthritis pharmacotherapy in therapeutic practice. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Outpatient Doctor's Guide*. 2009;(5):38–45. (In Russ.) Available at: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=206080>.
43. Raynauld J.P., Martel-Pelletier J., Dorais M., Haraoui B., Choquette D., Abram F. et al. Total Knee Replacement as a Knee Osteoarthritis Outcome: Predictors Derived from a 4-Year Long-Term Observation following a Randomized Clinical Trial Using Chondroitin Sulfate. *Cartilage*. 2013;4(3):219–226. doi: 10.1177/1947603513483547.
44. Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R., Maxwell L.J. Chondroitin for osteoarthritis. Singh J.A., editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(1):CD005614. doi: 10.1002/14651858.cd005614.pub2.
45. Hochberg M.C., Martel-Pelletier J., Monfort J., Möller I., Castillo J.R., Arden N. et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheumatol Dis*. 2015;75(1):37–44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792.
46. Navarro S.L., Herrero M., Martínez H., Zhang Y., Ladd J., Lo E. et al. Differences in Serum Biomarkers Between Combined Glucosamine and Chondroitin Versus Celecoxib in a Randomized, Double-blind Trial in

- Osteoarthritis Patients. *Antiinflamm Anti-Allergy Agents Med Chem*. 2020;19(2):190–201. doi: 10.2174/1871523018666190115094512.
47. Reginster J.-Y., Dudler J., Blicharski T., Pavelka K. Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONDroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). *Ann Rheumat Dis*. 2017;76(9):1537–1543. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210860.
 48. Naumov A.V., Sharov M.N., Khovasova N.O., Prokofieva Yu.S. Results of the intermittent regimen of initial pain therapy with chondroitin sulfate and glucosamine sulfate for patients with osteoarthritis, back pain and comorbidity. *RMZh = RMI*. 2018;4(II):47–54. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Rezulyatyaty_primeneniya_intermittiruyushey_shemy_parenteralnogo_vvedeniya_hondroitina_sulyfata_i_glyukozamina_sulyfata_v_start-terapii_hronicheskoy_boli_v_sustavah_i_spine_u_komorbidnyh_pacientov/
 49. Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R., Maxwell L.J. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(1):CD005614. doi: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.
 50. Honvo G., Reginster J.-Y., Rabenda V., Geerincx A., Mkinsi O., Charles A. et al. Safety of Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs & Aging*. 2019;36(5):65–99. doi: 10.1007/s40266-019-00662-z.
 51. Zhu X., Sang L., Wu D., Rong J., Jiang L. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2018;13(1). doi: 10.1186/s13018-018-0871-5.
 52. Bell G.A., Kantor E.D., Lampe J.W., Shen D.D., White E. Use of glucosamine and chondroitin in relation to mortality. *European Journal of Epidemiology*. 2012;27(8):593–603. doi: 10.1007/s10654-012-9714-6.
 53. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M., Romanov I.S., Nazarenko A.G. Systematic study review on antitumor effects of glucosamine and chondroitin sulfate cartilage protectors. *RMZh = RMG*. 2019;4(1):4–10. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sistematicheskij_analiz_issledovaniy_protivopuhollevykh_effektov_hondroprotektorov_glyukozamina_sulyfata_i_hondroitina_sulyfata/
 54. Kantor E.D., Newton C.C., Giovannucci E.L., McCullough M.L., Campbell P.T., Jacobs E.J. Glucosamine use and risk of colorectal cancer: results from the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Causes & Control*. 2018;29(3):389–397. doi: 10.1007/s10552-018-1003-6.
 55. Scroggie D.A., Albright A., Harris M.D. The Effect of Glucosamine-Chondroitin Supplementation on Glycosylated Hemoglobin Levels in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Placebo-Controlled, Double-blinded, Randomized Clinical Trial. *Arch Intern Med*. 2003;163(13):1587–1590. doi: 10.1001/archinte.163.13.1587.
 56. Gromova O.N., Torshin I.Yu., Lila A.M., Naumov A.V., Gromov A.N., Rudakov K.V. On the safety of glucosamine sulfate in patients with insulin resistance. *Consilium Medicum*. 2019;21(4):75–83. (In Russ.) Available at: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=386575>.
 57. Danilov A.B. Antinociceptive effect of chondroprotectors: myth or reality? *Manage pain*. 2018;1(1):8–15. (In Russ.)
 58. Dydykina I.S., Kovalenko P.S., Kovalenko A.A. Addition to the modern arsenal of agents for the therapy of osteoarthritis. domestic chondroitin sulfate preparation: emphasis on the safety of its application. *Farmateka*. 2018;(s2):12–19. (In Russ.) doi: 10.18565/farmateka.2018.s2.12-19.
 59. Zakirova D.R., Burganov E.R., Gainutdinov A.R., Khuzina G.R. Phenotypic classification of osteoarthritis and the possibility of pathogenetic therapy. *Sovremennaya meditsina = Modern Medicine*. 2018;(1):209–212. (In Russ.) Available at: <http://infocompany-sovmmed.ru/wp-content/uploads/2019/01/183-186.pdf>.
 60. Istomina E.V., Shikherimov R.K. The possibilities of using chondroitin sulfate in patients with chronic back pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(3):12–15. doi: 10.17116/jnevro201911903112.
 61. Antipenko E.A., Erokhina M.N., Sedyshev D.V., Kozlova T.Yu., Lapshina O.V. Localized Chondroprotective Therapy as a Part of Comprehensive Treatment for Chronic Back Pain. *Doktor.Ru*. 2019;6(161):27–30. (In Russ.) doi: 10.31550/1727-2378-2019-161-6-27-30.
 62. Guliyeva G.I., Koichuev A.A., Guliyeva L.A. MucoSAT in treatment of osteoarthritis. *Khirurgiya. Jurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2018;(12):111–115. (In Russ.) doi: 10.17116/hirurgia2018121111.
 63. Current concept of interdisciplinary specialists on the problem of degenerative-dystrophic diseases of joints and spine. *Poliklinika = Outpatients' Clinic*. 2017;(Special issue 4). (In Russ.) Available at: https://medi.ru/info/14973/#cslm_anch.
 64. Danesh U., Seybold M., Rittinghausen R., Treibel W., Bitterlich N. NEM Brand Eggshell Membrane Effective in the Treatment of Pain Associated with Knee and Hip Osteoarthritis: Results from a Six Center, Open Label German Clinical Study. *Journal of Arthritis*. 2014;3(3). doi: 10.4172/2167-7921.1000136.
 65. Brunello E., Masini A. NEM Brand Eggshell Membrane Effective in the Treatment of Pain and Stiffness Associated with Osteoarthritis of the Knee in an Italian Study Population. *Int J Clin Med*. 2016;7(2):169–175. doi: 10.4236/ijcm.2016.72017.
 66. Benson K.F., Ruff K.J., Jensen G.S. Effects of Natural Eggshell Membrane (NEM) on Cytokine Production in Cultures of Peripheral Blood Mononuclear Cells: Increased Suppression of Tumor Necrosis Factor- α Levels After In Vitro Digestion. *J Med Food*. 2012;15(4):360–368. doi: 10.1089/jmf.2011.0197.
 67. Ruff K.J., Winkler A., Jackson R.W., DeVore D.P., Ritz B.W. Eggshell membrane in the treatment of pain and stiffness from osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Clinical Rheumatology*. 2009;28(8):907–914. doi: 10.1007/s10067-009-1173-4.
 68. Ruff K.J., DeVore D.P., Leu M.D., Robinson M.A. Eggshell membrane: A possible new natural therapeutic for joint and connective tissue disorders. Results from two open-label human clinical studies. *Clinical Interventions in Aging*. 2009;2009(4):235–240. doi: 10.2147/cia.s5797.
 69. Ruff K.J., Morrison D., Duncan S.A., Back M., Aydogan C., Theodosakis J. Beneficial effects of natural eggshell membrane versus placebo in exercise-induced joint pain, stiffness, and cartilage turnover in healthy, postmenopausal women. *Clinical Interventions in Aging*. 2018;13:285–295. doi: 10.2147/CIA.S15378.
 70. Menghini L., Recinella L., Leone S., Chiavaroli A., Cicala C., Brunetti L. et al. Devil's claw (*Harpagophytum procumbens*) and chronic inflammatory diseases: A concise overview on preclinical and clinical data. *Phytother Res*. 2019;33(9):2152–2162. doi: 10.1002/ptr.6395.
 71. Haseeb A., Ansari M.Y., Haqqi T.M. Harpagoside suppresses IL-6 expression in primary human osteoarthritis chondrocytes. *Journal of Orthopaedic Research*. 2016;35(2):311–320. doi: 10.1002/jor.23262.
 72. Chung H.-J., Kim W.K., Oh J., Kim M., Shin J.-S., Lee J. et al. Anti-Osteoporotic Activity of Harpagoside by Upregulation of the BMP2 and Wnt Signaling Pathways in Osteoblasts and Suppression of Differentiation in Osteoclasts. *J Natl Prod*. 2017;80(2):434–442. doi: 10.1021/acs.jnatprod.6b00964.
 73. Schopohl P., Grüneberg P., Melzig M.F. The influence of harpagoside and harpagide on TNF α -secretion and cell adhesion molecule mRNA-expression in IFN γ /LPS-stimulated THP-1 cells. *Fitoterapia*. 2016;110:157–165. doi: 10.1016/j.fitote.2016.03.005.

Информация об авторах:

Белова Ксения Юрьевна, д.м.н., доцент кафедры терапии института последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; заведующая областным лечебно-диагностическим центром остеопороза и остеоартроза, Государственное автономное учреждение здравоохранения Ярославской области «Клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.В. Соловьева»; 150003, Россия, Ярославль, ул. Загородный Сад, д. 11; e-mail: ksbelova@mail.ru

Назарова Анна Владимировна, к.м.н., врач-ревматолог областного лечебно-диагностического центра остеопороза и остеоартроза, Государственное автономное учреждение здравоохранения Ярославской области «Клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.В. Соловьева»; 150003, Россия, Ярославль, ул. Загородный Сад, д. 11; e-mail: nazanna@rambler.ru

Information about the authors:

Kseniia Yu. Belova, Dr. of Sci. (Med.), associate Professor of the Department of therapy, Institute of postgraduate education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 5, Revolutionnaya St., Yaroslavl, 150003, Russia; Head of Regional Treatment and Diagnostic Center of Osteoporosis and Osteoarthritis, State Autonomous Healthcare Institution of Yaroslavl Region "Regional Clinical emergency hospital named after N. V. Solovyov"; 11, Zagorodny Sad St., Yaroslavl, 150000, Russia; e-mail: ksbelova@mail.ru

Anna V. Nazarova, Cand. of Sci. (Med.), Rheumatologist of Regional Treatment and Diagnostic Center of Osteoporosis and Osteoarthritis, State Autonomous Healthcare Institution of Yaroslavl Region "Regional Clinical emergency hospital named after N.V. Solovyov"; 11, Zagorodny Sad St., Yaroslavl, 150000, Russia; e-mail: nazanna@rambler.ru

Новый подход в обследовании и лечении хронического эндометрита у пациенток с повторными неудачами экстракорпорального оплодотворения

В.Л. Сабирова¹, ORCID: 0000-0002-4251-7003, e-mail: sabirova-vl@avaclinic.ru

Н.А. Илизарова^{2,3✉}, ORCID: 0000-0001-9087-4294, e-mail: nilizarova@mail.ru

¹ Клиника «АВА-Казань-Скандинавия»; 420111, Россия, Казань, ул. Профсоюзная/Астрономическая, д. 19/15

² Клиника «Мать и дитя»; 420089, Россия, Казань, ул. Даурская, д. 34А

³ Казанский государственный медицинский университет; 420111, Россия, Казань, ул. Льва Толстого, д. 4

Резюме

Введение. В статье представлены результаты исследования подготовки к программам вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у пациенток с бесплодием в сочетании с неоднократными неудачами программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) на фоне хронического эндометрита. В работе получены новые сведения о патогенезе хронического эндометрита у пациенток с неудачами программ ЭКО. Новый комплексный подход к лечению включает проведение аспирации полости матки с целью удаления патологического эндометрия, внутриматочного введения высокоочищенной натриевой соли гиалуроновой кислоты с карбоксиметилцеллюлозой в виде геля (Антиагезин) с целью профилактики фиброзообразования в комбинации с гидролизатом плаценты человека («Лаеннек») и двухфазной гормонотерапией, что значительно (на 34,67%) повышает наступление беременности.

Цель исследования. Осуществить разработку комплексного алгоритма, включающего эффективное решение при обследовании и последующем лечении хронических форм эндометрита, включая пациенток с неудачным выполнением программ ЭКО, и оценить его эффективность.

Материалы и методы. Проведено исследование 110 пациенток с одной или двумя неудачными программами экстракорпорального оплодотворения, диагностированным хроническим эндометритом, проходившие комплексное диагностическое исследование и «классическое» лечение хронического эндометрита. Комплексное лечение включало аспирацию полости матки на 26–27-й день менструального цикла, внутриматочное введение высокоочищенной натриевой соли гиалуроновой кислоты с карбоксиметилцеллюлозой в виде геля (Антиагезин) в комбинации с внутривенным применением гидролизата плаценты человека и последующую двухфазную гормонотерапию. Использовались: оценка состояния микробиоты урогенитального тракта методом ПЦР, УЗИ малого таза на 5–7-й и 19–21-й дни менструального цикла + доплерометрия сосудов (маточных, аркуатных, радиальных артерий), определение гормонального фона на 2–3-й день менструального цикла (ФСГ, ЛГ, АМГ, ТТГ, ПРЛ, Т4св), гистероскопия во вторую фазу менструального цикла на 19–21-й день, а также развернутое гистологическое исследование эндометрия (пайпель-биопсия): методом иммуногистохимии, ПЦР-диагностика вирусов (аденовирус, вирус Эпштейна – Барр, энтеровирус), светооптическое исследование пиноподий, морфологическое определение стадийности развития эндометрия во вторую фазу менструального цикла.

Ключевые слова: хронический эндометрит, экстракорпоральное оплодотворение, рецептивность эндометрия, фиброз, регенерация без воспаления

Для цитирования: Сабирова В.Л., Илизарова Н.А. Новый подход в обследовании и лечении хронического эндометрита у пациенток с повторными неудачами экстракорпорального оплодотворения. *Медицинский совет.* 2020;(11):178–185. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-178-185.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New approach in screening and treatment of chronic endometritis in patients with repeated failures of in vitro fertilization

Venera L. Sabirova¹, ORCID: 0000-0002-4251-7003, e-mail: sabirova-vl@avaclinic.ru

Natalya A. Ilizarova^{2,3✉}, ORCID: 0000-0001-9087-4294, e-mail: nilizarova@mail.ru

¹ "AVA-Kazan-Scandinavia" Clinic; 19/15, Profsoyuznaya St., Kazan, 420111, Russia

² "Mother & Child" Clinic; 34A, Daur'skaya St., Kazan, 420089, Russia

³ Kazan State Medical University; 4, Lev Tolstoy St., Kazan, 420111, Russia

Abstract

Introduction. The article presents the results of the study of preparation for assisted reproductive technology (ART) programs in patients with infertility combined with repeated failures of in vitro fertilization (IVF) programs against the background of chronic endometritis. New information about the pathogenesis of chronic endometritis in patients with failures of IVF programs was obtained in the study. The new integrated approach to treatment includes aspiration of endometrial cavity to remove pathological

endometrium, intrauterine administration of highly purified hyaluronic acid sodium salt with carboxymethyl cellulose in the form of a gel (Antiadagezin) to prevent fibrosis in combination with human placenta hydrolyzate ("Laennec") and two-phase hormone therapy, which significantly (by 34.67%) increases the onset of pregnancy.

Aim of the study is to develop a comprehensive algorithm that includes an effective solution for the examination and subsequent treatment of chronic forms of endometritis, including patients with failed IVF programs and assess its effectiveness.

Materials and methods. A study was carried out on 110 patients with one or two unsuccessful in vitro fertilization programs, diagnosed with chronic endometritis, who underwent a comprehensive diagnostic study and "classical" treatment of chronic endometritis. The comprehensive treatment included endometrial cavity aspiration on day 26–27 of the menstrual cycle, intrauterine administration of highly purified hyaluronic acid sodium salt with gel carboxymethyl cellulose (Antiadagezin) in combination with intravenous application of human placenta hydrolyzate and subsequent two-phase hormone therapy. Used: Evaluation of the status of urogenital tract microbiota using PCR, pelvic ultrasound on days 5–7 and 19–21 of the menstrual cycle + doppler velocimetry of vessels (uterine, arcuate, radial arteries), determination of the hormonal background on the 2nd–3rd day of the menstrual cycle (FSH, LH, AMH, TSH, PRL, T4 free), hysteroscopy for the second phase of the menstrual cycle on the 19th–21st day, as well as a detailed histological examination of the endometrium (pipelle biopsy): Immunohistochemistry, PCR-diagnostics of viruses (adenovirus, Epstein-Barr virus, enterovirus), light-optical examination of pinopods, morphological determination of endometrium development stages in the second phase of menstrual cycle.

Keywords: chronic endometritis, in vitro fertilization, endometrial receptivity, fibrosis, regeneration without inflammation

For citation: Sabirova V.L., Ilizarova N.A. New approach in screening and treatment of chronic endometritis in patients with repeated failures of in vitro fertilization. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(11):178–185. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-178-185.

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

ВВЕДЕНИЕ

Многочисленные исследования последних лет указывают на значительную распространенность хронического эндометрита (ХрЭ) в популяции женщин репродуктивного возраста. Частота его выявления, по данным ряда авторов, достигает до 85%. Именно ХрЭ при крайней скудности клинической симптоматики приводит к тяжелым последствиям. Так, нарушение морфофункциональных свойств или рецептивности эндометрия является важной детерминантой нарушения фертильности женщины и приводит к бесплодию, невынашиванию беременности, неудачам экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). К настоящему времени имеется немало зарубежных и отечественных исследований, посвященных этиологии, диагностике, лечению данной патологии. Однако консенсусных решений по вышеперечисленным вопросам не получено, и сегодня трудно найти иную гинекологическую патологию, которая была бы основой для столь частых и острых научно-практических дискуссий [1].

Изучение медицинского опыта свидетельствует о том, что хронический эндометрит и ЭКО не лучшая комбинация, т. к. вполне вероятно, что имплантация даже высококачественного эмбриона не произойдет [2].

Не существует единого мнения о том, как хроническое воспаление слизистой оболочки матки влияет на эффективность искусственного оплодотворения. Но большинство специалистов считают, что при подтвержденном хроническом эндометрите перед вступлением в протокол ЭКО необходимо проведение соответствующей терапии [3, 4].

Трудность заключается в том, что нет универсальной схемы лечения и обследования и известные схемы с антибактериальными препаратами перестали работать.

Хронический эндометрит желательно вылечить перед процедурой ЭКО. Перенесенный в полость матки женщи-

не эмбрион может выжить только в оптимальных условиях – при нормальной, естественной толщине эндометрия и достаточном кровотоке в маточных сосудах [5].

Действительно, единая концепция патогенеза ХрЭ, раскрывающая механизм его формирования и взаимосвязи различных изменений в эндометрии, до настоящего времени не разработана, что препятствует стандартизации терапии и усугубляет имеющееся репродуктивное нездоровье женщин фертильного возраста на популяционном уровне [6].

Остается дискуссионным вопрос о стерильности полости матки у женщин здоровых. Некоторые авторы полагают, что эндометрий является преимущественно стерильным, несмотря на обсемененность эндоцервикса [7, 8]. В то же время существует и противоположная позиция, что слизистая оболочка полости матки не может быть стерильна, т. к. она постоянно подвергается воздействию инфекционных агентов из нижних отделов полового тракта [9, 10]. Одну из немаловажных ролей отводят условно-патогенным микроорганизмам (УПМ), частота выявления которых составляет до 50%, а другую половину составляют вирусные агенты [11, 12]. В проекте «Микробиом человека» (Human Microbiome Project – HMP), выполненном в 2012 г. в США, и в проведенных научных работах выяснилось, что в организме обитает более 10 тыс. микроорганизмов вирусно-бактериальной природы [12, 13].

В эндометрии персистируют более 20 видов микроорганизмов условно-патогенной группы: 129 штаммов, в т. ч. облигатные анаэробы – 61,4% (бактероиды, эубактерии, пептострептококки и др.), микроаэрофилы – 31,8% (преобладали генитальные микоплазмы и дифтероиды), факультативные анаэробы – 6,8% (стрептококки группы В и Д, эпидермальный стафилококк)¹.

¹ Микробиом человека. ООО «Пропионикс». Режим доступа: <http://propionix.ru/mikrobiom-cheloveka>.

Наличие микроорганизмов в эндометрии обуславливает его морфологические изменения. Признаки хронического воспалительного процесса гистологически установлены у 73,1% женщин с инфекционным генезом невынашивания и у 30,8% женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе. По данным Г.Т. Сухих, наиболее характерным при хроническом эндометрите у женщин является наличие ассоциаций 2–3-го видов облигатно-анаэробных микроорганизмов и вирусов. Среди персистирующих вирусов наибольшее значение имеют: герпес-вирусные инфекции (вирус простого герпеса (ВПГ), герпес-зостер), цитомегаловирус (ЦМВ), аденовирусы, энтеровирусные инфекции (Коксаки А, В) [13].

По данным Л.С. Лазоревской и соавт.:

- вирусы Коксаки А выявляются у 98%,
- Коксаки В – у 74,5%,
- энтеровирусы – у 47,1%,
- ЦМВ – у 60,8%,
- ВПГ – у 56,9% женщин с привычным невынашиванием беременности (ПНБ).

Следует отметить, что хронический эндометрит – заболевание, симптомы которого не всегда присутствуют в полном объеме. Острый период воспалительного процесса достаточно быстро переходит в хронический, при этом симптоматика перестает проявляться, а влияние инфекционного агента становится не таким явным или исчезает вообще – формируется фиброз. Наиболее распространенным мнением о возникновении хронического эндометрита является наличие дисбаланса между гормональным фоном и активностью иммунной системы. Персистирование инфекционного агента длительное время приводит к различным патологическим изменениям в эндометрии, его истончению, фиброзированию и перманентному существованию. Формируется так называемый синдром регенераторно-пластической дисфункции. Это состояние также способствует нарушению имплантации плодного яйца или патологической плацентации.

Несомненным преимуществом гистероскопического метода является возможность сочетать диагностику и лечение многих видов гинекологической патологии. Единственным стопроцентным гарантированным диагнозом хронической инфекции в эндометрии является гистологическое заключение, полученное из исследования ткани, взятой из места воспаления, – «золотой стандарт» обследования [14].

Анализ литературы последних лет показал, что авторы не акцентируют внимание на необходимости сохранения и восстановления репродуктивного здоровья пациенток после потери беременности и неудачных попыток ВРТ, которые предопределяют рост распространенности ХЭ [15, 16].

Соответственно, эффективность большинства применяемых в настоящее время методов лечения ограничена. При этом главную проблему представляет направленное воздействие, способное снизить избыточный воспалительный ответ эндометрия с одновременным усилением его регенеративных возможностей, – «регенерация без воспаления». Задача улучшения ростовых функций эндометрия оказывается не простой для решения, т. к. экзогенные эстрогены усиливают пролиферативные процессы с одно-

временной активацией воспалительной реакции, что неблагоприятно для последующего наступления и течения беременности [17, 18]. Соблюдение принципа «пролиферация без воспаления» возможно при системном действии лекарственных средств, в состав которых входит набор цитокинов и факторов роста, обеспечивающих активацию Th-2 клеточного иммунитета и рост слизистой оболочки матки. Однако опыт их использования на сегодняшний день весьма ограничен, а сведения об эффективности противоречивы.

В работе Jong Wook Do был продемонстрирован положительный эффект от применения геля с комбинацией гиалуроновой кислоты и натрий-карбоксиметилцеллюлозы, что приводило к снижению частоты развития и степени тяжести послеоперационных внутриматочных синехий [17]. Комбинация высокоочищенной натриевой соли гиалуроновой кислоты с карбоксиметилцеллюлозой в виде геля (Антиадгезин) предназначена для профилактики образования спаек после операций на органах и тканях, где имеется риск спайкообразования, в т. ч. после внутриматочных операций [18].

Разнообразные клинические эффекты препаратов плаценты (ПП) описаны во многих публикациях. В составе плаценты определено более 4 000 различных белков, включая факторы роста, цитохромы, факторы фибринолиза, ферменты энергетического метаболизма и т. д. [19], идентифицированы простагландины [20], энкефалины и другие нейропептиды, ряд микроэлементов. Иммунорегуляторные эффекты ПП были продемонстрированы в различных условиях и обусловлены как непосредственно иммуномодулирующими свойствами входящих в их состав белков и других компонентов, так и антиоксидантными свойствами.

Преодоление бесплодия, неудач программ экстракорпорального оплодотворения, обусловленных хроническим эндометритом, вызывает значительные трудности, поскольку до настоящего времени, несмотря на огромное число научных исследований, нет четкого представления об эффективном методе лечения.

Целью исследования явился поиск оптимальной схемы комплексного обследования и нового лечения пациенток с неудачами ЭКО на фоне хронического эндометрита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящая работа проводилась на базе кафедры акушерства и гинекологии им. В.С. Груздева (завкафедрой проф. И.Ф. Фаткуллин) Казанского государственного медицинского университета, многопрофильной клиники «АВА-Казань-Скандинавия» в период с 2016 по 2019 г. и при условии получения информированного согласия самих пациенток.

Исследование было проспективным, носило сравнительный характер и проводилось в несколько этапов.

Критериями включения женщин в исследование были:

- 1) возраст 24–43 года;
- 2) ≥1 попытки ЭКО с переносом эмбрионов хорошего качества в анамнезе;
- 3) наличие хронического эндометрита в анамнезе.

Критериями исключения из исследования были следующие:

- 1) ИМТ > 30 кг/м²,
- 2) миома матки (диаметр > 3 см и/или деформирующая полость),
- 3) аденомиоз,
- 4) гиперплазия эндометрия,
- 5) азооспермия у партнера.

Диагноз хронического эндометрита устанавливали по результатам гистологического и иммуногистохимического исследований, при наличии в эндометрии фиброза стромы и желез разной степени выраженности, склероза спиральных артерий, дефицита пиноподий и рецепторов.

В соответствии с критериями включения и исключения для участия в исследовании были отобраны 110 пациенток, которые были разделены на две группы:

- группа А (экспериментальная) состояла из 75 пациенток, которые дали согласие на разработанную схему лечения;
- группа Б (группа сравнения) включала 35 пациенток, которые предпочли общепринятый подход к диагностике и лечению хронического эндометрита.

Поскольку при включении в исследование пациенток представлялось весьма важным исключить влияние неоднородности групп исследования на эффективность комплексной или традиционной терапии ХрЭ, было проведено тщательное изучение медико-социальных характеристик женщин в группах исследования и их сравнительный анализ, который выявил, что группы были сопоставимы по всем изучаемым параметрам.

Всем пациенткам, включенным в исследование, проводилось обследование в соответствии с приказом Минздрава России №107н. Кроме того, в работе были использованы следующие методы исследования:

- Клинико-патогенетические – было проведено обследование 110 пациенток с неудачами программ ЭКО. Комплекс обследования включал сбор анамнеза, гинекологический осмотр, по показаниям – консультацию стоматолога, оториноларинголога, невролога и других специалистов. Всем пациенткам проводились параклинические методы обследования – общий анализ крови и мочи, по показаниям – биохимические исследования крови (уровень общего белка, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, общего билирубина, холестерина, креатинина и др.), инструментальные исследования (ультразвуковое исследование органов малого таза). Диагноз хронического эндометрита устанавливали по результатам пайпель-биопсии эндометрия с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием.
- Биопсия эндометрия выполнялась атравматичным накопчиком Раттирелла на 5–6-й день после овуляции (при длительности менструального цикла 28 дней – на 19–21-й день). Проводилось рутинное морфологическое исследование эндометрия. При секреторной трансформации эндометрия оценивалась извитость желез, количество желез, наличие в просвете секрета, также выявлялось присутствие пиноподий и их степень зрелости, определяли количество спиральных артерий, степень фиброза и его локацию, выявляли методом иммуногистохимии наличие эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в железах и строме, а

также контаминацию эндометрия вирусами (вирусом простого герпеса (ВПГ), вирусом папилломы человека (ВПЧ), цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом Эпштейна – Барр, энтеровирусом, аденовирусом). Образцы ткани фиксировали в нейтральном забуференном формалине, обезжировали и заливали в парафин по стандартной гистологической методике. Из парафиновых блоков готовили микротомные срезы толщиной 5–7 мкм. Окраску срезов выполняли гематоксилином и эозином по Ван Гизону и с применением моноклональных антител. Использовали моноклональные или поликлональные антитела, предназначенные для работы с парафиновыми срезами. Для визуализации антигенреактивных клеток применяли тест-систему UltraVision Quanto Detection Sistem (Thermo Fisher Scientific, UK).

■ Методы лечения. Традиционное лечение хронического эндометрита, использованное в группе сравнения, включало элиминацию инфекционного агента из эндометрия при его верификации, медикаментозную и физиотерапевтическую коррекцию хронического воспалительного процесса в эндометрии, циклическую гормональную терапию по схеме: с 8-го по 25-й день менструального цикла назначали 17-β эстрадиол в виде геля трансдермально в дозе 1–4 г/сут, с 14-го по 25-й день – дидрогестерон в дозе 20 мг/сут в соответствии с инструкциями к препарату. Комплексное лечение, проводимое в дополнение к традиционной терапии, примененное в основной группе, включало следующие компоненты: аспирацию измененного эндометрия (на 26–27-й день менструального цикла) с целью минимизации травмирующего фактора и обнажения базальной пластины; введение Антиадгезина в комбинации с внутривенным применением гидролизата плаценты человека и двухфазной гормонотерапией.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После проведенной терапии в обеих группах было выявлено достоверное увеличение толщины эндометрия, а также ширины и передне-заднего размера матки (табл. 1).

Анализ результатов гистероскопической оценки эндометрия у пациенток экспериментальной группы после

● **Таблица 1.** Сопоставление результатов ультразвуковых и доплерометрических параметров матки у пациенток в группах исследования после проведенного лечения

● **Table 1.** Comparison of ultrasound and doppler velocimetry parameters of the uterus in patients in the study groups after treatment

Параметр	Характеристика (М ± m)		p
	группа А	группа Б	
М-эхо, мм	8,32 ± 1,04	8,11 ± 1,08	>0,05
Длина, мм	50,42 ± 2,11	50,51 ± 1,21	>0,05
Ширина, мм	32,86 ± 1,07	31,67 ± 1,02	<0,05
Передне-задний размер, мм	42,87 ± 1,21	41,19 ± 1,01	<0,05
Индекс резистентности спиральных артерий, RI	0,53 ± 0,09	0,56 ± 0,08	<0,05

лечения выявил, что в группе достоверно увеличилась доля женщин с нормальной гистероскопической картиной эндометрия и, напротив, значительно сократилась доля пациенток с выявленными аномалиями (табл. 2).

● **Таблица 2.** Сопоставление динамики результатов гистероскопической оценки эндометрия у пациенток в группах исследования

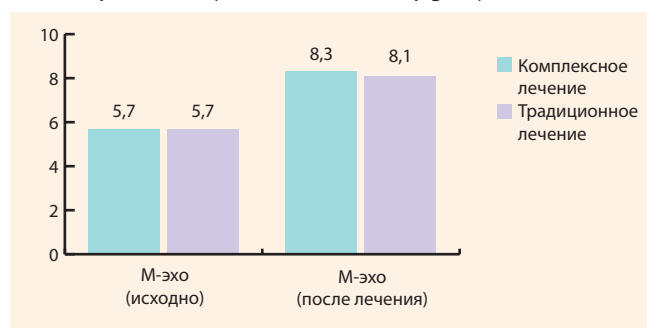
● **Table 2.** Comparison of dynamics of endometrial hysteroscopic assessment results in patients in the study groups

Признак	Доля пациенток (абс/%)		p
	группа А	группа Б	
Норма	54 (72,00)	19 (54,29)	<0,05
Визуальные изменения эндометрия, в т.ч.:	21 (28,00)	16 (45,71)	<0,05
• гиперемия слизистой оболочки	5 (23,81)	4 (25,00)	>0,05
• «неоднородность» эндометрия	9 (42,86)	5 (31,25)	>0,05
• усиление сосудистого рисунка	5 (23,81)	6 (37,50)	<0,05
• внутриматочные синехии	2 (9,52)	1 (6,25)	>0,05

При изучении морфологической картины эндометрия (рис. 1) после завершения лечения ХрЭ в экспериментальной группе было установлено достоверное возрастание доли пациенток, эндометрий которых соответствовал второй фазе менструального цикла: от 81,33 до 100,00% ($p < 0,05$).

● **Рисунок 1.** Сопоставление динамики результатов оценки толщины эндометрия у пациенток в группах исследования

● **Figure 1.** Comparison of endometrial thickness estimation results dynamics in patients in the study groups



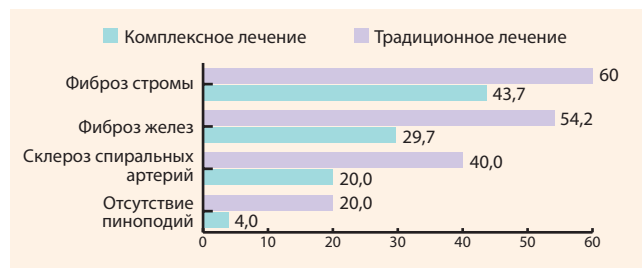
Кроме того, было выявлено сокращение доли пациенток с фиброзом стромы, желез, склерозом спиральных артерий, комплексной железистой гиперплазией, а также очаговой гиперплазией. После проведенного курса лечения в экспериментальной группе перестали выявляться случаи выраженного и грубого диффузно-очагового фиброза стромы, тогда как в группе сравнения они по-прежнему регистрировались (рис. 2).

Сравнительный анализ результатов повторного исследования состояния пиноподий после завершения курса терапии ХрЭ (табл. 3) также выявил существенные различия между группами (рис. 3).

Сопоставление результатов повторного иммуногистохимического исследования биоптатов эндометрия у

● **Рисунок 2.** Анализ результатов морфологического исследования эндометрия у пациенток в обеих группах

● **Figure 2.** Analysis of endometrial morphological study results in patients in both groups



● **Таблица 3.** Результаты повторного исследования состояния пиноподий после завершения курса терапии ХрЭ

● **Table 3.** Results of the re-examination of the state of pynopods after completion of the treatment of ChrE

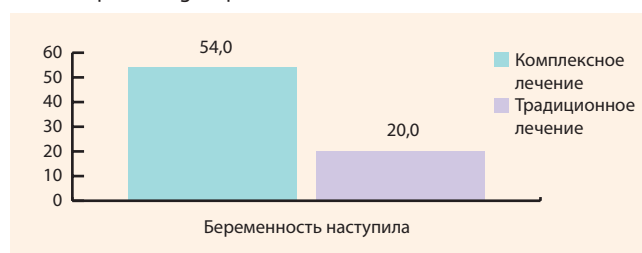
Состояние пиноподий	Доля пациенток (абс/%)		p
	группа А	группа Б	
Развивающиеся	21 (28,00)	8 (22,86)	>0,05
Развитые	52 (69,33)	23 (65,71)	>0,05
Регрессирующие	2 (2,67)	4 (11,43)	<0,05
Наличие участков без пиноподий	3 (4,00)	7 (20,00)	<0,05
Пиноподии разной формы	10 (13,33)	21 (60,00)	<0,01
Пиноподии разных размеров	9 (12,00)	22 (62,86)	<0,01

пациенток в группах исследования позволило выявить достоверные экспрессии рецепторов стероидных гормонов в эпителиальных клетках желез и строме (табл. 4).

Таким образом, проведенный анализ результатов лечения ХрЭ в группах исследования позволил установить, что в группе с использованием Антиадгезина и ПП была более выраженная, чем в группе с традиционной схемой, динамика размеров матки, а также индекса резистентности спиральных артерий. Также после проведенного лечения в экспериментальной группе значительно меньше, чем в группе сравнения, выявлялись признаки воспаления. Отмечалось и более выраженное влияние предлагаемой схемы терапии ХрЭ, по сравнению с традиционной схемой, на состояние пиноподий: в эксперимен-

● **Рисунок 3.** Сравнение исходов лечения в группе исследования и группе сравнения

● **Figure 3.** Comparison of treatment outcomes in study group and comparison group



● **Таблица 4.** Динамика количественной и качественной характеристик ER- и PR-рецепторов в эпителии и строме эндометрия у пациенток в группах исследования

● **Table 4.** Dynamics of quantitative and qualitative characteristics of ER- and PR-receptors in epithelium and stroma of endometrium in patients in study groups

Группы	Количество рецепторов				
	норма	умеренный дефицит	выраженный дефицит	избыток	отсутствие
ER в glandулярном эпителии					
группа А	52 (69,33)	11 (14,67)	1 (1,33)	11 (14,67)	0
группа Б	19 (54,29)	7 (20,00)	2 (5,71)	7 (20,00)	0
р	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	-
ER в строме					
группа А	44 (58,67)	21 (28,00)	1 (1,33)	8 (10,67)	1 (1,33)
группа Б	16 (45,71)	11 (31,43)	4 (11,43)	1 (2,86)	3 (8,57)
р	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
PR в glandулярном эпителии					
группа А	52 (69,33)	9 (12,00)	0	14 (18,67)	0
группа Б	23 (65,71)	6 (17,14)	1 (2,86)	4 (11,43)	1 (2,86)
р	>0,05	>0,05	-	>0,05	-
PR в строме					
группа А	63 (84,00)	3 (4,00)	4 (5,33)	5 (6,67)	0
группа Б	27 (77,14)	3 (8,57)	1 (2,86)	4 (11,43)	0
р	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	-

тальной группе достоверно реже, чем в группе сравнения, выявлялись пациентки с регрессирующими пиноподиями, с участками без них, а также реже регистрировались явления мозаицизма. Кроме того, в экспериментальной группе была доказательно больше, чем в группе сравнения, доля женщин с нормальной экспрессией ER (как в эпителии, так и в строме), с нормальной экспрессией PR в строме, а также значимо меньше доля пациенток с выраженным дефицитом ER в строме.

При анализе эффективности применения ЭКО в группе комплексной терапии показатель составил 54,0%, а в группе традиционной терапии – 20,0% ($p < 0,05$).

В результате проведенного лечения после использования высокоочищенной натриевой соли гиалуроновой кислоты с карбоксиметилцеллюлозой в виде геля (Антиадгезин) и ПП («Лаеннек») – удачной подготовки матки как плодотворности наступила беременность у 40 женщин (54%) после проведенных программ ЭКО: у 17 (22,6%) женщин беременность завершилась срочными родами, у 6 (8%) – неразвивающейся беременностью на сроке 6–8 нед. Опорожнение матки проводилось по схеме: 600 мг мифепристона перорально (Мироприсстон), через 24 ч двукратный пероральный прием мизопростала (Миролют) по 400 мкг с интервалом 3 ч под наблюдением врача.

Выводы

1. Женщины с ХрЭ и неудачами ЭКО в анамнезе формируют группу пациенток позднего репродуктивного возраста ($38,44 \pm 2,16$), состоящих в зарегистрированном браке (90,6%), без вредных привычек (69,33%), проживающих в городе (87%) и имеющих высшее образование (78%). Характерно наличие урогенитальной инфекции (100%), а также вирусной инвазии эндометрия (97%), которая обусловлена наличием в анамнезе внутриматочных вмешательств.
2. У экспериментальной группы пациенток эндометрий характеризовался сочетанием склероза спиральных артерий (72%) и средней и тяжелой степени (56 и 23%) фиброза стромы (91%), отсутствием пиноподий (49,3%), выраженным дефицитом ER и PR в эпителии (9 и 6,7% соответственно) и строме эндометрия (21,3 и 6,7% соответственно).
3. Применение в комплексной терапии технологии аспирации эндометрия, введения в полость матки высокоочищенной натриевой соли гиалуроновой кислоты с карбоксиметилцеллюлозой в виде геля (Антиадгезин), а также применение внутривенно гидролизата плаценты человека «Лаеннек» способствует увеличению толщины эндометрия (с 5,73 до 8,5 мм, $p < 0,05$), росту пиноподий (до 40% и выше, $p < 0,05$), уменьшению или исчезновению признаков фиброза стромы ($p < 0,05$) и нормализации уровня экспрессии ER ($p < 0,01$) и PR ($p < 0,05$) в строме эндометрия.
4. При оценке результатов лечения в сравниваемых группах было установлено, что при использовании предложенного комплекса терапии частота наступления клинической беременности по сравнению с таковой при традиционном лечении повышается в 2,5 раза (54% против 20% соответственно, $p < 0,05$).
5. Разработанная схема комплексной терапии при ХрЭ позволяет повысить эффективность программ ЭКО у пациенток с неудачами в анамнезе, а также провести реабилитацию эндометрия после терапии хронического эндометрита для достижения и пролонгации беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из значимых нарушений репродуктивной функции женщины по-прежнему остается хронический эндометрит. Механизмы возникновения хронического эндометрита, которые определяют выбор метода лечения, недостаточно изучены, особенно у пациенток с неудачами программ экстракорпорального оплодотворения. Анализ современных данных свидетельствует о том, что проблема восстановления фертильности у женщин с функционально несостоятельным эндометрием далека от решения. Несмотря на то что эндометрий является отражением эндокринной регуляции у женщины, локальные внутриматочные нарушения могут критически нарушить репродуктивную функцию женщины и требуют обязательного применения локальных методов лечения, направленных на улучшение процессов имплантации

эмбриона и прогрессирование беременности. Перед каждым врачом акушером-гинекологом и репродуктологом встает вопрос: лечить ли пациенток с бессимптомным течением хронического эндометрита перед программой ЭКО, у которых по данным гистероскопии, диагностического выскабливания или пайпель-биопсии эндометрия выявляется хронический эндометрит?

Анализ результатов настоящего исследования показал, что патогенетическими особенностями хронического эндометрита, приводящего к неудачам программ экстракорпорального оплодотворения, является сочетание контаминации условно-патогенных вирусов, склероза спиральных артерий и фиброза стромы. Также при исследовании пациенток было выявлено отсутствие пиноподий, выраженный дефицит ER и PR в строме и эпителии эндометрия. Результаты позволили совершенствовать традиционную терапию хронического эндометрита путем включе-

ния в комплексную терапию аспирации на 24–25 дмц, введения высокоочищенной натриевой соли гиалуроновой кислоты с карбоксиметилцеллюлозой в виде геля (Антиадгезин) после аспирации, а также системного применения гидролизата плаценты человека («Лаеннек») с целью стимуляции ангиогенеза.

Таким образом, результаты настоящего исследования позволили модифицировать традиционный подход к терапии хронического эндометрита у женщин с неудачами ЭКО в анамнезе.

Предложенная модификация в сравнении с традиционной статистически значимо ($p < 0,05$) повышает эффективность лечения, увеличивая вероятность наступления клинической беременности.



Поступила / Received 16.06.2020

Поступила после рецензирования / Revised 02.07.2020

Принята в печать / Accepted 03.07.2020

Список литературы

1. Рудакова Е.Б., Замаховская Л. Ю. Женское бесплодие и неспецифические инфекции нижнего отдела половых путей. *Лечащий врач*. 2015;(12):12. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2015/12/15436352>.
2. Унанян А.Л., Косович Ю. М. Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Роль антифиброзирующей терапии. *Лечащий врач*. 2014;(11):35. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2012/11/15435572/>.
3. Гайдарова А.Х., Самарина Е.А., Кульчицкая Д.Б., Котенко Н.В., Тарасова Т.Ю., Сычева А.Ю. Эффективность монотерапевтических методик с применением физических факторов у пациенток с хроническим эндометритом. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;(2):80–83. doi: 10.17116/rosakush201515280-84.
4. Гайдарова А.Х., Кульчицкая Д.Б., Сычева А.Ю., Алисултанова Л.С., Котенко Н.В., Тарасова Т.Ю. Динамика функциональных характеристик микроциркуляторного русла у пациенток позднего репродуктивного возраста с хроническим эндометритом под влиянием контрастного массажа. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2014;91(4):35–37. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/voprosy-kurortologii-fizioterapii-i-lechebnoj-fizicheskoy-kultury/2014/4/030042-8787201447>.
5. Курносенко И.В., Долгушина В. Ф., Спиридонова К. С., Горелик Г. Л. Генитальная инфекция у беременных с хроническим эндометритом в анамнезе. *Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология*. 2015;(1):40–42. Режим доступа: <https://journal.gynecology.school/statyi/genitalnaja-infekcija-u-beremennyh-s-hronicheskim-jendometritom-v-anamneze-2/>.
6. Кириченко А.К., Базина М.И., Зыкова Л.Д., Али-Риза А.Э. Сравнительная характеристика ранних этапов развития экстрапечерной и маточной беременности. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2003;40(5):10–12. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17568067>.
7. Краснополская К.В., Назаренко Т.А., Левиашвили М.М., Ершова И.Ю. Клинические исходы стандартных программ ЭКО у пациенток с ультразвуковыми признаками «тонкого» эндометрия и влияние на его рецептивность интенсивной поддержки эстрогенами. *Проблемы репродукции*. 2016;(3):57–62. doi: 10.17116/repro201622357-62.
8. Левиашвили М.М., Демура Т.А., Мишенина Н.Г., Файзуллина Н.М. Супругатное материнство: исторический обзор. Особенности течения беременности и родов. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;(2):49–55. doi: 10.17116/rosakush201515249-55.
9. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207–214. doi: 10.1038/nature11234.
10. NIH HMP Working Group, Peterson J., Garges S., Giovanni M., McInnes P., Wang L., Schloss J.A. et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res*. 2009;19(12):2317–2323. doi: 10.1101/gr.096651.109.
11. Cicinelli E., Ballini A., Marinaccio M., Polisenio A., Coscia M.F., Monno R., De Vito D. Microbiological findings in endometrial specimen: our experience. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(5):1325–1329. doi: 10.1007/s00404-011-2138-9.
12. Di Spiezio Sardo A., Palma F., Calagna G., Zizolfi B., Bifulco G., Darwish A.M. (ed). *Chronic Endometritis. Genital Infections and Infertility*. Rijeka: Intech Open; 2016. doi: 10.5772/63023.
13. Сухих Г.Т., Чернуха Г.Е., Табеева Г.И., Горюнов К.В., Силачев Д.Н. Современные возможности клеточной терапии синдрома Ашермана. *Акушерство и гинекология*. 2018;(5):20–28. doi: 10.18565/aig.2018.5.20-28.
14. Глухов Е.Ю., Богданова А.М., Козырева Е.Н. Использование низкочастотного ультразвука в лечении пациенток с хроническим эндометритом, страдающих различными формами бесплодия. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15(1):32–37. doi: 10.17116/rosakush201515132-37.
15. He M., Shu J., Huang X., Tang H. Association between estrogen receptor gene (ESR1) PvuII (T/C) and XbaI (A/G) polymorphisms and premature ovarian failure risk: evidence from a metaanalysis. *J Assist Reprod Gen*. 2015;32(2):297–304. doi: 10.1007/s10815-014-0393-y.
16. Traver S., Scalici E., Mullet T., Molinari N., Vincens C., Anahory T., Hamamah S. Cell-free DNA in Human Follicular Microenvironment: New Prognostic Biomarker to Predict in vitro Fertilization Outcomes. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136172. doi: 10.1371/journal.pone.0136172.
17. Di Spiezio Sardo A., Spinelli M., Bramante S., Scognamiglio M., Greco E., Guida M. et al. Efficacy of a polyethylene oxide-sodium carboxymethylcellulose gel in prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic surgery. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011;18(4):462–469. doi: 10.1016/j.jmig.2011.04.007.
18. Попов А.А., Мананникова Т.Н., Алиева А.С., Федоров А.А., Беспалова А.Г. Внутриматочные синехии: век спустя. *ПМЖ*. 2017;(12):895–899. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/vnutrimatochnye_sinehii_vek_sputya/#ixzz6SkJlwl8N.
19. Ярилин А., Феденко Е., Каримова И. Лаеннек – лекарственный препарат на основе гидролизата плаценты человека. *Иъекционные методы в косметологии*. 2010;(4):30–38.
20. Громова О.А., Торшин И.Ю., Диброва Е.А., Керимкулова Н.Б., Гилельс А.В., Молекулярные механизмы воздействия экстрактов плаценты человека на пигментобразование кожи. *Вестник эстетической медицины*. 2012;11(3):70–77. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18079357>

References

1. Rudakova E.B., Zamahovskaya L.Yu. Women's infertility and non-specific infections of lower region of genital tracts. *Lechashchiy vrach = Attending Physician*. 2015;(12):12. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2015/12/15436352>
2. Unanyan A.L., Kosovich Yu.M. Chronic endometritis: aetiopathogenesis, diagnostics, clinics and treatment. Meaning of antifibrous therapy. *Lechashchiy vrach = Attending Physician*. 2014;(11):35. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2015/12/15436352>
3. Gaydarova A.Kh., Samarina E.A., Kulchitskaya D.B., Kotenko N.V., Tarasova T.Yu., Sycheva A.Yu. Efficiency of monotherapeutic procedures using physical factors in patients with chronic Endometritis. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2015;(2):80–83. (In Russ.) doi: 10.17116/rosakush201515280-84.
4. Gaydarova A.Kh., Kulchitskaya D.B., Sycheva A.Yu., Alisultanova L.S., Kotenko N.V., Tarasova T.Yu. Dynamics of the functional characteristics of the microcirculation system in the women of late reproductive age presenting with chronic endometritis under effect of contrast massage. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kultury = Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy*. 2014;91(4):33–37. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/voprosy-kurortologii-fizioterapii-i-lechebnoj-fizicheskoy-kultury/2014/4/030042-8787201447>.
5. Kurnosenko I.V., Dolgushina V.F., Spiridonova K.S., Gorelik G.L. Genital Infection in Pregnant Women with History of Chronic Endometritis. *Doktor.Ru. Ginekologiya Endokrinologiya = Doctor.ru. Gynecology Endocrinology*. 2015;(1):40–42. (In Russ.) Available at: <https://journal.gynecology.school/statyi/genitalnaja-infekcija-u-beremennyh-s-hronicheskim-jendometritom-v-anamneze-2/>.

6. Kirichenko A.K., Bazina M.I., Zykova L.D., Ali-Riza A.E. Comparative analysis of ectopic and uterine pregnancy early stages development. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2003;40(5):10–12. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17568067>.
7. Krasnopolskaya K.V., Nazarenko T.A., Leviashvili M.M., Yershova I.Yu. Clinical outcomes of standard IVF in patients with ultrasonographic evidence of «thin» endometrium and the influence of intensive estrogen support on endometrial receptivity. *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction*. 2016;3(3):57–62. (In Russ.) doi: 10.17116/repro201622357-62.
8. Leviashvili M.M., Demura T.A., Mishiyeva N.G., Fayzullina N.M. Surrogate motherhood: A historic review. The specific features of the course of pregnancy and labor. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2015;2(49):49–55. (In Russ.) doi: 10.17116/rosakush201515249-55.
9. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207–214. doi: 10.1038/nature11234.
10. NIH HMP Working Group, Peterson J., Garges S., Giovanni M., McInnes P., Wang L., Schloss J.A. et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res*. 2009;19(12):2317–2323. doi: 10.1101/gr.096651.109.
11. Cicinelli E., Ballini A., Marinaccio M., Polisen A., Coscia M.F., Monno R., De Vito D. Microbiological findings in endometrial specimen: our experience. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(5):1325–1329. doi: 10.1007/s00404-011-2138-9.
12. Di Spiezio Sardo A., Palma F., Calagna G., Zizolfi B., Bifulco G., Darwish A.M. (ed.). *Chronic Endometritis. Genital Infections and Infertility*. Rijeka: Intech Open; 2016. doi: 10.5772/63023.
13. Sukhikh G.T., Chernukha G.E., Tabeeva G.I., Goryunov K.V., Silachev D.N. Current possibilities of cell therapy for Asherman's syndrome. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;5(20):20–28. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2018.5.20-28.
14. Glukhov E.Yu., Bogdanova A.M., Kozyreva E.N. Low-frequency ultrasound treatment for patients with chronic endometritis and different types of infertility. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2015;15(1):32–37. (In Russ.) doi: 10.17116/rosakush201515132-37.
15. He M., Shu J., Huang X., Tang H. Association between estrogen receptors gene (ESR1) PvuII (T/C) and XbaI (A/G) polymorphisms and premature ovarian failure risk: evidence from a metaanalysis. *J Assist Reprod Gen*. 2015;32(2):297–304. doi: 10.1007/s10815-014-0393-y.
16. Traver S., Scalici E., Mullet T., Molinari N., Vincens C., Anahory T., Hamamah S. Cell-free DNA in Human Follicular Microenvironment: New Prognostic Biomarker to Predict in vitro Fertilization Outcomes. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136172. doi: 10.1371/journal.pone.0136172.
17. Di Spiezio Sardo A., Spinelli M., Bramante S., Scognamiglio M., Greco E., Guida M. et al. Efficacy of a polyethylene oxide-sodium carboxymethylcellulose gel in prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic surgery. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011;18(4):462–469. doi: 10.1016/j.jmig.2011.04.007.
18. Popov A.A., Manannikova T.N., Alieva A.S., Fedorov A.A., Bespalov A.G. Intrauterine synechiae: a century later. *RMZh = RMJ*. 2017;12(12):895–899. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Vnutrimatochnye_sinehii_vek_spustya/#ixzz6SkIwJ8N.
19. Yarin A., Fedenko E., Karimova I. Laennec – a drug based on human placenta hydrolyzate. *In'ektsionnye metody v kosmetologii = Injection Techniques in Cosmetology*. 2010;4(30):30–38. (In Russ.)
20. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Dibrova E.A., Kerimkulova N.V., Gilyels A.V. Human's placenta extracts influence on skin chromogenesis molecular mechanisms. *Vestnik esteticheskoy meditsiny = Herald of Aesthetic Medicine*. 2012;11(3):70–77. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18079357>.

Информация об авторах:

Сабирова Венера Леонидовна, врач-репродуктолог, заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий многопрофильной клиники «АВА-Казань-Скандинавия»; 420111, Россия, Казань, ул. Профсоюзная/Астрономическая, д. 19/15; e-mail: sabirova-vl@avaclinic.ru
Илизарова Наталья Александровна, д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии им. В.С. Груздева, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет»; 420111, Россия, Казань, ул. Льва Толстого, д. 4; главный врач клиники «Мать и дитя»; 420089, Россия, Казань, ул. Даурская, д. 34А; e-mail: nilizarova@mail.ru

Information about the authors:

Venera L. Sabirova, Reproductologist, Head of the Department of Assisted Reproductive Technologies, “AVA-Kazan-Scandinavia” Multidisciplinary Clinic; 19/15, Profsoyuznaya St., Kazan, 420111, Russia; e-mail: sabirova-vl@avaclinic.ru
Natalya A. Ilizarova, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology named after V.S. Gruzdev, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kazan State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Lev Tolstoy St., Kazan, 420111, Russia; Chief Medical Officer of the “Mother & Child” Clinic; 34A, Daur'skaya St., Kazan, 420089, Russia; e-mail: nilizarova@mail.ru

Опыт применения иммунохроматографического экспресс-теста для определения β-гемолитического стрептококка группы А у больных рожей

Г.С. Голобоков^{1✉}, ORCID: 0000-0002-4108-4584, e-mail: llama228@yandex.ru

А.Б. Левашова², e-mail: bolniza14kdl@yandex.ru

С.С. Чекуменева², e-mail: bolniza14kdl@yandex.ru

Д.А. Лиознов^{1,3}, ORCID: 0000-0003-3643-7354, e-mail: dlioznov@yandex.ru

¹ Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17

² Городская больница №14; 198099, Россия, Санкт-Петербург, ул. Косинова, д. 19/9

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Резюме

Введение. Традиционно рожистую инфекцию связывают со стрептококковой инфекцией. Учитывая возможность носительства возбудителя на слизистых оболочках верхних дыхательных путей, мы предположили, что у пациентов с рожой различной локализации будет обнаруживаться β-гемолитический стрептококк группы А.

Цель. Определить эффективность применения иммунохроматографического теста для выявления β-гемолитического стрептококка группы А у больных рожистым воспалением.

Материалы и методы. В исследование включены 52 больных с различными формами рожистого воспаления. Диагноз «рожистое воспаление» устанавливался клинически. Больные обследовались с помощью рутинных клинико-лабораторных методов. Для выявления антигена β-гемолитического стрептококка группы А брали мазок со слизистой оболочки задней стенки глотки и миндалин при поступлении в стационар и использовался иммунохроматографический тест с мембраной, работающий по сэндвич-принципу. Для выявления возбудителя из очага воспаления в случае осложненных буллезных форм рожистого воспаления использовали бактериологический метод.

Результаты. Иммунохроматографический тест мазка выявил наличие β-гемолитического стрептококка группы А у 3 из 52 больных (7%). Бактериологическое исследование содержимого булл, проведенное 16 больным (31%), не выявило β-гемолитический стрептококк группы А ни у одного из пациентов. У одной из этих больных (с летальным исходом) был положительный результат иммунохроматографического теста (2%). В раневом отделяемом 8 больных обнаружены представители семейства *Staphylococcaceae*, в том числе в сочетании с *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella mobilis*, *Proteus mirabilis* и *Pseudomonas aeruginosa*. В одном случае выделена *Acinetobacter baumannii* из семейства *Moraxellaceae*.

Выводы. Не установлена эффективность применения иммунохроматографического теста для определения β-гемолитического стрептококка группы А в условиях приемного отделения хирургического стационара у больных рожей. Вероятно, это связано с частым применением антибиотиков на догоспитальном этапе. Нельзя исключить ведущую роль других этиологических факторов в развитии воспаления мягких тканей, клинически подобного стрептококковой инфекции.

Ключевые слова: рожа, β-гемолитический стрептококк группы А, иммунохроматографический анализ, гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей, диагностика

Для цитирования: Голобоков Г.С., Левашова А.Б., Чекуменева С.С., Лиознов Д.А. Опыт применения иммунохроматографического экспресс-теста для определения β-гемолитического стрептококка группы А у больных рожей. *Медицинский совет*. 2020;(11):186–190. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-186-190.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Immunochromatographic rapid test to determine β-hemolytic streptococcus group A in patients with erysipelas

Georgii S. Golobokov^{1✉}, ORCID: 0000-0002-4108-4584, e-mail: llama228@yandex.ru

Angelina B. Levashova², e-mail: bolniza14kdl@yandex.ru

Svetlana S. Chekmeneva², e-mail: bolniza14kdl@yandex.ru

Dmitry A. Lioznov^{1,3}, ORCID: 0000-0003-3643-7354, e-mail: dlioznov@yandex.ru

¹ Smorodintsev Research Institute of Influenza; 15/17, Professor Popov St., St Petersburg, 197376, Russia

² Saint Petersburg State Hospital № 14; 19/9, Kosinov St., St Petersburg, 198099, Russia

³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

Abstract

Introduction. Traditionally, erysipelas has been associated with streptococcal infection. Taking into account the possibility of carriage of the pathogen on the mucous membranes of the upper respiratory tract, we assumed that in patients with erysipelas of various localization, β-hemolytic streptococcus of group A would be detected.

Objective: Determine the effectiveness of immunochromatographic test for detecting β -hemolytic streptococcus group A in patients with erysipelas.

Materials and methods: The study included 52 patients with various forms of erysipelas. The diagnosis of «Erysipelas» was established clinically. Patients were examined using routine clinical and laboratory methods. To identify the β -hemolytic streptococcus group A antigen, a smear was taken from the mucous membrane of the back wall of the pharynx and tonsils in all patients at the hospital, and a sandwich-membrane immunochromatographic test was used. In order to identify the pathogen from the source of inflammation, in the case of complicated forms of erysipelas, bacteriological method was used.

Results: Immunochromatographic smear test revealed the presence of β -hemolytic streptococcus group A in 3 out of 52 patients (7%). Bacteriological examination of the contents of the wound, conducted by 16 patients (31%), did not reveal β -hemolytic streptococcus group A in any of the patients. One of these patients (with a fatal outcome) had a positive result of an immunochromatographic test (2%). In the wound discharge, 8 patients detected bacteria of the family *Staphylococcaceae*, including in combination with *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella mobilis*, *Proteus mirabilis* and *Pseudomonas aeruginosa*. In one case, *Acinetobacter baumannii* from the *Moraxellaceae* family was isolated.

Conclusion: We have not established the effectiveness of the immunochromatographic test for determining β -hemolytic streptococcus group A in the emergency department of a surgical hospital in patients with erysipelas. This is probably due to the frequent use of antibacterial drugs in the prehospital phase. It is impossible to exclude the leading role of other etiological factors in the development of inflammation of soft tissues, clinically similar to streptococcal infection.

Keywords: erysipelas, group A Streptococcus, lateral flow test, skin and soft tissue infections, diagnostics

For citation: Golobokov G.S., Levashova A.B., Chekmeneva S.S., Lioznov D.A. Immunochromatographic rapid test to determine β -hemolytic streptococcus group A in patients with erysipelas. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(11):186–190. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-186-190.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рожистое воспаление является актуальной проблемой для современного здравоохранения. По данным отечественных авторов, это заболевание занимает не последнее место по распространенности среди инфекционной патологии и наносит значительный социально-экономический ущерб [1].

Согласно исследованиям, доля тяжелых форм рожистого воспаления и его осложнений с преобладанием в клинической картине синдрома системной воспалительной реакции значительно увеличилась за последние 10 лет. Стали преобладать геморрагические формы рожистого воспаления (более 60%) [2]. Увеличилась доля рецидивов (до 40%). Следует отметить сложность дифференциальной диагностики рожистого воспаления с другими инфекционными воспалениями мягких тканей (флегмона, целлюлит, абсцессы) и с неинфекционными поражениями нижних конечностей, связанными с нарушением кровообращения (тромбофлебит).

К основным возбудителям рожистого воспаления традиционно относят β -гемолитический стрептококк группы А [1, 3]. Установлено, что 50% здоровых носителей стрептококка группы А могут быть источником для окружающих, учитывая высокую естественную восприимчивость к этому возбудителю [4]. Однако в настоящее время показано значение ряда других микроорганизмов в развитии воспаления кожи и мягких тканей нижних конечностей, подобного рожистому [3, 5–7]. Так, М. Raya-Cruz et al. в 2014 г. проанализировали 996 случаев инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ) у госпитализированных больных [8]. Целлюлит/рожу диагностировали в 66,7% случаев. Наиболее часто бактериологическим методом выделяли

Staphylococcus aureus (35,1%), у 12,9% пациентов регистрировали метициллин-резистентный стафилококк группы А. В другом крупном европейском многоцентровом исследовании проанализировали группу пациентов с диагнозом осложненной ИКМТ. Было установлено, что наиболее частым диагнозом также был целлюлит/рожа (59% от общего числа госпитализированных) [9]. У 30% пациентов отмечалась полимикробная инфекция. Грампозитивные кокки обнаружались в раневом отделяемом подавляющего большинства пациентов (70%). Чаще остальных встречались представители семейства *Staphylococcaceae* (50%) (метициллин-чувствительный и метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* в 28 и 10% случаев). Бета-гемолитические стрептококки группы А были обнаружены только у 4% исследуемых. У многих пациентов из раневого отделяемого были выделены грамотрицательные бактерии из семейства *Enterobacteriaceae* (34%). Отмечено, что целлюлит или рожа, вызванные грамотрицательными бациллами, нередко встречаются у пациентов с циррозом или другими серьезными сопутствующими заболеваниями [10, 11]. У лиц с иммунодефицитом, в том числе больных ВИЧ-инфекцией, пациентов с злокачественными образованиями, реципиентов органов и тканей может развиваться рожистое воспаление, вызванное необычными микроорганизмами. Например, инфекцию могут вызвать грамотрицательные бациллы (*Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*), анаэробы и другие оппортунистические патогены (например, *Helicobacter cinaedi*, *Fusarium spp.*), микобактерии и грибы (*Cryptococcus spp.*, *Histoplasma*, *Nocardia spp.*) [3, 12, 13].

Однако до сих пор традиционно рожу связывают со стрептококковой инфекцией. Учитывая возможность хронического носительства возбудителя на слизистых оболоч-

ках верхних дыхательных путей, мы выдвинули гипотезу, что у больных рожистым воспалением различной локализации будет выявлен β -гемолитический стрептококк группы А со слизистой оболочки ротоглотки и миндалин.

Цель исследования. Определить частоту выявления экспресс-методом β -гемолитического стрептококка группы А в мазках из ротоглотки у больных рожистым воспалением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 52 больных с различными формами рожистого воспаления, поступивших в ГБУЗ «Городская больница №14» в январе – июне 2018 г. Диагноз «рожистое воспаление» установлен клинически. Всех больных обследовали с помощью рутинных клинико-лабораторных методов.

Для выявления возбудителя из очага воспаления в случае осложненных буллезных форм рожистого воспаления использовали бактериологический метод. Посев содержимого булл осуществлялся на кровяной агар с использованием в качестве контроля шоколадного агара.

У всех пациентов брали мазок со слизистой оболочки задней стенки глотки и миндалин при поступлении в стационар (в приемном отделении). Для выявления антигена β -гемолитического стрептококка группы А использовали иммунохроматографический тест с мембраной, работающий по сэндвич-принципу.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мужчины составили 44% (23 человека) обследованных (табл. 1), средний возраст пациентов – $57,0 \pm 15,8$ лет (от 26 до 86 лет). По характеру общих и местных клинических проявлений преобладала эритематозная форма воспаления средней степени тяжести (67%, 35 человек). У 29% (15 человек) была выявлена среднетяжелая эритематозно-буллезная форма и у 4% (2 человека) рожистое воспаление протекало в геморрагической форме (эритематозно- и буллезно-геморрагической). Преимущественная локализация воспалительного процесса – нижние конечности (81%, 42 человека), реже – верхние конечности (11%, 6 человек), кожные покровы лица (8%, 4 человека). Локализованное рожистое воспаление отмечали у 85% (44 человека) и у 15% (8 человек) – распространенный характер поражения.

По кратности заболевания у большинства больных (73%, 38 человек) установлено первичное рожистое воспаление, у 14 пациентов (27%) – рецидивирующее течение. При рецидивирующей форме заболевания в основном поражались нижние конечности (12 человек), у 6 больных с рецидивами отмечена эритематозно-буллезная форма воспаления.

Прием антибактериальных препаратов до поступления в стационар (самостоятельно или по назначению лечащего врача поликлиники) зарегистрирован у 75% больных (39 человек). При этом 9 из 14 больных с рецидивирующей формой рожистого воспаления принимали

антибиотики до поступления в стационар без клинического эффекта.

У двух пациентов (4%) наступил летальный исход в результате гнойно-септических осложнений заболевания. В обоих случаях рожистое воспаление было первичным, имело распространенный характер и осложненную форму (буллезно-геморрагическую и эритематозно-буллезную). Так, больная К., 78 лет, поступила на 2-й день болезни, антибиотики не принимала. Иммунохроматографический тест мазка со слизистой оболочки ротоглотки и миндалин выявил наличие β -гемолитического стрептококка группы А. Бактериологическое исследование содержимого буллы результатов не дало. В другом случае больной (мужчина 40 лет) поступил на 5-й день заболевания, самостоятельно принимал антибиотики, иммунохроматографический тест – отрицательный, бактериологическое исследование не выделило возбудителя.

Иммунохроматографический тест был положительным только у 3 больных (7%), при этом один из них принимал антибиотики на догоспитальном этапе.

Бактериологическое исследование содержимого булл, проведенное 16 больным (31%), не выявило β -гемолитический стрептококк группы А. У одной из этих больных (с летальным исходом) был положительный результат иммунохроматографического теста (табл. 2).

● **Таблица 1.** Клинико-демографическая характеристика больных рожистым воспалением

● **Table 1.** Clinical and demographic characteristics of patients with erysipelas inflammation

	Формы рожистого воспаления		
	Первичная (n = 38, 73%) отн/абс	Рецидивирующая (n = 14, 27%) отн/абс	Общее количество (n = 52, 100%) отн/абс
Пол			
мужской	18/47%	5/36%	23/44%
женский	20/53%	9/64%	29/56%
Возраст	55,7 ± 16 (от 26 до 86)	61,5 ± 15,2 (от 32 до 80)	57 ± 15,8 лет (от 26 до 86)
Распространение			
локализованная	33/87%	11/79%	44/85%
распространенная	5/13%	3/21%	8/15%
Локализация			
нижние конечности	30/79%	12/86%	42/81%
верхние конечности	4/10%	2/14%	6/11%
лицо	4/11%	0	4/8%
Форма			
эритематозная	27/71%	8/57%	35/67%
эритематозно-буллезная	9/24%	6/43%	15/29%
эритематозно-геморрагическая	1/2,5%	0	1/2%
буллезно-геморрагическая	1/2,5%	0	1/2%
Прием антибиотиков на амбулаторном этапе	30/79%	9/64%	39/75%
Летальный исход	2/5%	0	2/4%
Положительный иммунохроматографический тест	2/5%	1/7%	3/7%

● **Таблица 2.** Результаты бактериологического исследования содержимого булл больных рожистым воспалением
 ● **Table 2.** Results of the bacteriological study of the content of bullae in patients with erysipelas inflammation

Возбудитель	Количество больных	
	Абсолютное количество	Относительное количество
<i>Staphylococcus aureus</i>	5*,**,**	62,5%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	12,5%
<i>Non-hemolytic Staphylococcus species</i>	1	12,5%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	12,5%

Микст-инфекции:
 **Staphylococcus aureus* + *Klebsiella mobilis* (n = 1)
 ***Staphylococcus aureus* + *Enterococcus faecalis* (n = 1)
 ****Staphylococcus aureus* + *Enterococcus faecalis* + *Proteus mirabilis* + *Pseudomonas aeruginosa* (n = 1)

Обращает на себя внимание тот факт, что в раневом отделяемом 8 больных был обнаружен ряд патогенных микроорганизмов. Как видно из данных табл. 2, в 7 случаях (87,5%) были выделены представители семейства *Staphylococcaceae* (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Non-hemolytic Staphylococcus species*), в том числе в сочетании с *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella mobilis*, *Proteus mirabilis* и *Pseudomonas aeruginosa*. В одном случае из восьми возбудителем оказался *Acinetobacter baumannii* из семейства *Moraxellaceae*.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, не установлена эффективность применения иммунохроматографического теста для определения β-гемолитического стрептококка группы А в условиях приемного отделения хирургического стационара у больных рожей. Вероятно, это связано с частым применением антибактериальных препаратов на догоспитальном этапе. В то же время эта терапия оказалась неэффективной более чем в половине случаев первичной рожи и рецидивирующего течения заболевания.

В связи с этим рациональным видится оценка эффективности применения экспресс-теста для определения β-гемолитического стрептококка группы А в амбулаторном звене здравоохранения с целью идентификации возбудителя на ранних сроках заболевания.

Следует отметить, что ни у одного больного с буллезной формой заболевания не был выделен β-гемолитический стрептококк в очаге воспаления. В то же время выявляли представителей семейств *Staphylococcaceae* и *Enterococcaceae*, что подчеркивает интерес к уточнению их роли в развитии воспаления мягких тканей, подобного рожистому.

В настоящее время не существует достоверных лабораторных методов диагностики рожистого воспаления. Окончательный диагноз устанавливают на основании совокупности клинических симптомов заболевания и данных анамнеза [1, 14, 15]. Данные микробиологических исследований не играют роли в выборе начальной эмпирической терапии, но в то же время существует острая необходимость раннего установления возбудителя рожистого воспаления для коррекции антибиотикотерапии и прогнозирования течения заболевания.

Разработка и внедрение современных молекулярных методов диагностики являются дополнением и/или альтернативой традиционной лабораторной верификации возбудителей инфекционных болезней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Нами не подтверждена гипотеза о возможном выявлении β-гемолитического стрептококка группы А со слизистых оболочек ротоглотки и миндалин у больных рожей.
2. Неэффективность методов выявления β-гемолитического стрептококка группы А у больных с рожистым воспалением, вероятно, обусловлена использованием антибиотиков широкого спектра на догоспитальном этапе большинством пациентов (75%).
3. Применение иммунохроматографического теста для определения β-гемолитического стрептококка группы А целесообразно в амбулаторных условиях при первичном обращении пациентов до начала старта антибиотикотерапии.
4. Нельзя исключить ведущую роль других этиологических факторов в развитии воспаления мягких тканей, клинически подобного стрептококковой инфекции. MC

Поступила / Received 12.06.2020

Поступила после рецензирования / Revised 29.06.2020

Принята в печать / Accepted 01.07.2020

Список литературы

1. Плавун Н.Ф., Кадышев В.А., Чернобровкина Т.Я., Проскурина Л.Н. Особенности клиники и дифференциальной диагностики рожи. Обзор. *Архив внутренней медицины*. 2017;7(5):327–339. doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-327-339.
2. Еровиченков А.А., Кошелева И.В., Погорельская Л.В., Куликов А.Г., Кузовлева Е.В. *Рож (клиника, диагностика, лечение)*. М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО; 2017. 51 с. Режим доступа: <http://rbrbis.rmapo.ru/UploadsFilesForRbrbis/35dfd9bd611b0460fff9b2f8fb0d3633.pdf>.
3. Esposito S., Bassetti M., Concia E., De Simone G., De Rosa F.G., Grossi P. et al. Diagnosis and management of skin and soft-tissue infections (SSTI): A literature review and consensus statement: an update. *J Chemother*. 2017;29(4):197–214. doi: 10.1080/1120009X.2017.1311398.
4. Брико Н.И., Герасимов А.Н., Лазикова Г.Ф., Фролочкина Т.И., Ясинский А.А., Малышев Н.А. и др. *Эпидемиологический надзор и профилактика стрептококковой (группы А) инфекции*. М.; 2005. 52 с.
5. Eriksson B., Jorup-Rönström C., Karkkonen K., Sjöblom A.C., Holm S.E. Erysipelas: clinical and bacteriologic spectrum and serological aspects. *Clin Infect Dis*. 1996;23(5):1091–1098. doi: 10.1093/clinids/23.5.1091.
6. Esposito S., Bassetti M., Borre S., Bouza E., Dryden M., Fantoni M. et al. Diagnosis and management of skin and soft-tissue infections (SSTI): a literature review and consensus statement on behalf of the Italian Society of Infectious Diseases and International Society of Chemotherapy. *J Chemother*. 2011;23(5):251–262. doi: 10.1179/joc.2011.23.5.251.
7. Kaye K.S., Petty L.A., Shorr A.F., Zilberberg M.D. Current Epidemiology, Etiology, and Burden of Acute Skin Infections in the United States. *Clin Infect Dis*. 2019;68(Suppl 3):193–199. doi: 10.1093/cid/ciz002.
8. Raya-Cruz M., Ferullo I., Arrizabalaga-Asenjo M., Nadal-Nadal A., Díaz-Antolín M.P., Garau-Colom M., Payeras-Cifre A. Skin and soft-tissue infections in hospitalized patients: epidemiology, microbiological, clinical and

- prognostic factors. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(3):152–159. (In Spanish.) doi: 10.1016/j.eimc.2013.03.004.
9. Garau J., Ostermann H., Medina J., Avila M., McBride K., Blasi F. Current management of patients hospitalized with complicated skin and soft tissue infections across Europe (2010–2011): assessment of clinical practice patterns and real-life effectiveness of antibiotics from the REACH study. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(9):E377–E385. doi: 10.1111/1469-0691.12235.
 10. Gunderson C.G., Martinello R.A. A systematic review of bacteremia in cellulitis and erysipelas. *J Infect*. 2012;64(2):148–155. doi: 10.1016/j.jinf.2011.11.004.
 11. Prod'homme M., Micol L.A., Weitsch S., Gassend J.L., Martinet O., Bellini C. Cutaneous infection and bacteraemia caused by *Erwinia billingiae*: a case report. *New Microbes New Infect*. 2017;19:134–136. doi: 10.1016/j.nmni.2017.07.006.
 12. Bläckberg A., Trell K., Rasmussen M. Erysipelas, a large retrospective study of aetiology and clinical presentation. *BMC Infect Dis*. 2015;15:402. doi: 10.1186/s12879-015-1134-2.
 13. Ki V., Rotstein C. Bacterial skin and soft tissue infections in adults: A review of their epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and site of care. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2008;19(2):173–184. doi: 10.1155/2008/846453.
 14. Емельянова А.Н., Витковский Ю.А. *Рожа (патогенез, особенности течения)*. Томск: Иван Федоров; 2014. 132 с.
 15. Stevens D.L., Bisno A.L., Chambers H.F., Dellinger E.P., Goldstein E.J., Gorbach S.L. et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014;59(2):e10–e52. doi: 10.1093/cid/ciu444.

References

1. Plavunov N.F., Kadyshch V.A., Chernobrovkina T.Y., Proskurina L.N. Characteristic of clinic and diagnostics of erysipelas. Review. *Arkhiv' vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine*. 2017;7(5):327–339. (In Russ.) doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-327-339.
2. Yerochichkov A.A., Kosheleva I.V., Pogorelskaya L.V., Kulikov A.G., Kuzovleva E.V. *Erysipelas (clinic, diagnosis, treatment)*. Moscow: Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2017. 51 p. (In Russ.) Available at: <http://irbis.rmapo.ru/UploadsFilesForIrbis/35dfd9bd611b0460fff9b2f8fb0d3633.pdf>.
3. Esposito S., Bassetti M., Concia E., De Simone G., De Rosa F.G., Grossi P. et al. Diagnosis and management of skin and soft-tissue infections (SSTI). A literature review and consensus statement: an update. *J Chemother*. 2017;29(4):197–214. doi: 10.1080/1120009X.2017.1311398.
4. Briko N.I., Gerasimov A.N., Lazikova G.F., Frolochkina T.I., Yasinitskiy A.A., Malyshev N.A. et al. *Epidemiological surveillance and prevention of streptococcal (group A) infection*. Moscow; 2005. 52 p. (In Russ.)
5. Eriksson B., Jorup-Rönström C., Karkkonen K., Sjöblom A.C., Holm S.E. Erysipelas: clinical and bacteriological spectrum and serological aspects. *Clin Infect Dis*. 1996;23(5):1091–1098. doi: 10.1093/clinids/23.5.1091.
6. Esposito S., Bassetti M., Borre' S., Bouza E., Dryden M., Fantoni M. et al. Diagnosis and management of skin and soft-tissue infections (SSTI): a literature review and consensus statement on behalf of the Italian Society of Infectious Diseases and International Society of Chemotherapy. *J Chemother*. 2011;23(5):251–262. doi: 10.1179/joc.2011.23.5.251.
7. Kaye K.S., Petty L.A., Shorr A.F., Zilberberg M.D. Current Epidemiology, Etiology, and Burden of Acute Skin Infections in the United States. *Clin Infect Dis*. 2019;68(Suppl 3):193–199. doi: 10.1093/cid/ciz002.
8. Raya-Cruz M., Ferullo I., Arrizabalaga-Asenjo M., Nadal-Nadal A., Díaz-Antolín M.P., Garau-Colom M., Payeras-Cifre A. Skin and soft-tissue infections in hospitalized patients: epidemiology, microbiological, clinical and prognostic factors. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(3):152–159. (In Spanish.) doi: 10.1016/j.eimc.2013.03.004.
9. Garau J., Ostermann H., Medina J., Avila M., McBride K., Blasi F. Current management of patients hospitalized with complicated skin and soft tissue infections across Europe (2010–2011): assessment of clinical practice patterns and real-life effectiveness of antibiotics from the REACH study. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(9):E377–E385. doi: 10.1111/1469-0691.12235.
10. Gunderson C.G., Martinello R.A. A systematic review of bacteremia in cellulitis and erysipelas. *J Infect*. 2012;64(2):148–155. doi: 10.1016/j.jinf.2011.11.004.
11. Prod'homme M., Micol L.A., Weitsch S., Gassend J.L., Martinet O., Bellini C. Cutaneous infection and bacteraemia caused by *Erwinia billingiae*: a case report. *New Microbes New Infect*. 2017;19:134–136. doi: 10.1016/j.nmni.2017.07.006.
12. Bläckberg A., Trell K., Rasmussen M. Erysipelas, a large retrospective study of aetiology and clinical presentation. *BMC Infect Dis*. 2015;15:402. doi: 10.1186/s12879-015-1134-2.
13. Ki V., Rotstein C. Bacterial skin and soft tissue infections in adults: A review of their epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and site of care. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2008;19(2):173–184. doi: 10.1155/2008/846453.
14. Emelyanova A.N., Vitkovskiy Y.A. *Erysipelas (pathogenesis, peculiarities of the course)*. Tomsk: Ivan Fedorov; 2014. 132 p. (In Russ.)
15. Stevens D.L., Bisno A.L., Chambers H.F., Dellinger E.P., Goldstein E.J., Gorbach S.L. et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014;59(2):e10–e52. doi: 10.1093/cid/ciu444.

Информация об авторах:

Голобоков Георгий Станиславович, научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17; e-mail: llama228@yandex.ru

Левашова Ангелина Борисовна, заведующая лабораторией, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница №14» Комитета по здравоохранению г. Санкт-Петербурга; 198099, Россия, Санкт-Петербург, ул. Косинова, д. 19/9; e-mail: bolniza14kdl@yandex.ru

Чекменева Светлана Сергеевна, врач клинической лабораторной диагностики, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница №14» Комитета по здравоохранению г. Санкт-Петербурга; 198099, Россия, Санкт-Петербург, ул. Косинова, д. 19/9; e-mail: bolniza14kdl@yandex.ru

Люзнов Дмитрий Анатольевич, д.м.н., директор, Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17; заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: dlioznov@yandex.ru

Information about the authors:

Georgii S. Golobokov, researcher, Federal State Budgetary Institution “Smorodintsev Research Institute of Influenza” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 15/17, Professor Popov St., St Petersburg, 197376, Russia; e-mail: llama228@yandex.ru

Angelina B. Levashova, Head of laboratory diagnostics, St Petersburg State Budgetary Public Health Institution “Saint Petersburg State Hospital № 14” of the Health Committee of St Petersburg; 19/9, Kosinov St., St Petersburg, 198099, Russia; e-mail: bolniza14kdl@yandex.ru

Svetlana S. Chekmeneva, Specialist in clinical laboratory diagnostics, St Petersburg State Budgetary Public Health Institution “Saint Petersburg State Hospital № 14” of the Health Committee of St Petersburg; 19/9, Kosinov St., St Petersburg, 198099, Russia; e-mail: bolniza14kdl@yandex.ru

Dmitry A. Lioznov, Dr. of Sci. (Med.), Director, Federal State Budgetary Institution “Smorodintsev Research Institute of Influenza” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 15/17, Professor Popov St., St Petersburg, 197376, Russia; Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pavlov First Saint Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; e-mail: dlioznov@yandex.ru

Витаминно-минеральные комплексы для коррекции множественного микронутриентного дефицита

В.М. Коденцова^{1✉}, ORCID: 0000-0002-5288-1132, e-mail: kodentsova@ion.ru

Д.В. Рисник², ORCID: 0000-0002-3389-8115, e-mail: biant3@mail.ru

¹ Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14, стр. 3

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова; 119234, Россия, Москва, Ленинские горы, МГУ, д. 1, стр. 12

Резюме

Для значительной части населения России независимо от места проживания в течение всего года характерен не изолированный недостаток какого-либо одного микронутриента, а множественная микронутриентная недостаточность – одновременная недостаточная обеспеченность организма сразу несколькими витаминами (витамин D, группа B), а также кальцием, магнием, цинком и йодом. Возрастающая потребность организма в различные периоды жизни (препубертатный возраст, беременность, кормление грудью, старение), различные заболевания, лекарственная терапия, период реконвалесценции, стресс, использование всевозможных диет, обогащение рациона полиненасыщенными жирными кислотами и пищевыми волокнами, соблюдение религиозных постов, неблагоприятные факторы окружающей среды дополнительно повышают риск возникновения множественных микронутриентных дефицитов. Микронутриенты (витамины и эссенциальные минеральные вещества) в организме тесно взаимосвязаны между собой, образуют сложные метаболические сети (network), обеспечивающие поддержание гомеостаза и здоровья. Дефицит каждого из эссенциальных микронутриентов является фактором риска развития того или иного заболевания, а одновременная множественная микронутриентная недостаточность создает «сеть причинности», причем не одного, а сразу нескольких заболеваний. И напротив, адекватная или оптимальная обеспеченность организма всеми микронутриентами создает, соответственно, «сеть условий, обеспечивающих предотвращение заболевания», за счет полноценного осуществления всех зависимых от них процессов в организме. Это означает, что восполнение недостаточного потребления с пищей дефицитных микронутриентов является важным способом поддержания здоровья и долголетия. Учитывая разнообразие витаминно-минеральных комплексов, важно правильно выбрать эффективную добавку. Максимальную эффективность для поддержания витаминно-минерального статуса организма на оптимальном уровне обеспечит прием не отдельных микронутриентов, а витаминно-минеральных комплексов, содержащих полный набор витаминов в дозах, близких к физиологической потребности организма, и основных минеральных веществ (кальций, магний, цинк и йод), дефицит которых характерен для населения России.

Ключевые слова: множественная микронутриентная недостаточность, метаболические сети микронутриентов, витаминно-минеральные комплексы, эффективность коррекции дефицитов, дети, взрослые

Для цитирования: Коденцова В.М., Рисник Д.В. Витаминно-минеральные комплексы для коррекции множественного микронутриентного дефицита. *Медицинский совет*. 2020;(11):192–200. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-192-200.

Конфликт интересов: статья публикуется при поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации».

Vitamin-mineral supplements for correction of multiple micronutrient deficiency

Vera M. Kodentsova^{1✉}, ORCID: 0000-0002-5288-1132, e-mail: kodentsova@ion.ru

Dmitry V. Risnik², ORCID: 0000-0002-3389-8115, e-mail: biant3@mail.ru

¹ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Bldg. 3, Ustyinskiy proezd, Moscow, 109240, Russia

² Lomonosov Moscow State University; 1, Bldg. 12, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia

Abstract

Multiple micronutrient deficiency (simultaneous insufficient supply of the organism with several vitamins at once (vitamin D, B group), as well as calcium, magnesium, zinc and iodine, and not an isolated deficiency of any one micronutrient is characteristic of a significant part of the Russian population throughout the year, regardless of places of residence. The growing need of the organism at different periods of life (puberty, pregnancy, breastfeeding, aging), various diseases, drug therapy, the period of convalescence, stress, the use of various diets, enrichment of the diet with polyunsaturated fatty acids and dietary fiber, religious observance, adverse environmental factors further increase the risk of multiple micronutrient deficiencies. Micronutrients (vitamins and essential minerals) are closely interconnected into complex metabolic networks, which provide maintaining homeostasis and health. Deficiency of each of the essential micronutrients is a risk factor for the development of a particular disease, and simultaneous multiple micronutrient deficiency creates a “causality network” of not just one, but several diseases at once. Conversely, an adequate or optimal sufficiency of the body with all micronutrients, respectively, creates a “network of conditions ensuring the prevention of the disease”, due to the full implementation of all processes dependent on them in the body. This means that replenishing inadequate food intake of scarce micronutrients is an important way to maintain health and longevity. Given the variety of vitamin-mineral supplements, it is important to choose the right supplement. The maximum effectiveness to maintain the body's

vitamin and mineral status at the optimum level will be ensured by the intake of not individual micronutrients, but vitamin and mineral supplements containing a complete set of vitamins in doses close to the physiological needs of the body and basic minerals (calcium, magnesium, zinc and iodine), the deficit of which is characteristic for the Russian population.

Keywords: multiple micronutrient deficiency, metabolic networks of micronutrients, vitamin-mineral supplements, effectiveness of deficiencies correction, children, adults

For citation: Kodentsova V.M., Risnik D.V. Vitamin-mineral supplements for correction of multiple micronutrient deficiency. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(11):192–200. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-192-200.

Conflict of interest: The article is published with the support of Pfizer Innovations.

ВВЕДЕНИЕ. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МНОЖЕСТВЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МИКРОНУТРИЕНТОВ В РОССИИ

По оценкам фактического питания, примерно у половины из 562 обследованных российских детей 2–6 лет наблюдался одновременный недостаток сразу 4 витаминов из 8 учтенных (группы В, А, С) [1]. Адекватное количество витаминов содержалось в рационе менее 5% обследованных детей. Питание дошкольников и школьников младших классов г. Перми в выходные дни в домашних условиях не обеспечивало достаточного количества витаминов В₁, В₂, С, А и кальция [2].

Экскреция витаминов В₁, В₂, В₆, не достигающая величин, характерных для адекватной обеспеченности этими витаминами, была обнаружена у 30% детей дошкольного и младшего школьного возраста Москвы, Подмосковья и Екатеринбурга в зимне-весенний период 2015–2018 гг. [3].

Эпидемиологические исследования, проводимые в рамках мониторинга питания населения Российской Федерации, свидетельствуют о том, что сниженная концентрация витамина D в крови имеет место у 50–92% взрослого населения трудоспособного возраста и детей вне зависимости от сезона года и наличия заболевания [4, 5]. Обследования последних лет с помощью биохимических методов свидетельствуют, что наиболее проблемными для детей нашей страны являются витамин D и витамины группы В [5]. Недостаток витамина D выступает своеобразным фоном, на который накладываются дефициты других витаминов, в первую очередь витаминов группы В.

В связи с наличием в России природного дефицита йода население нашей страны подвергается риску развития йододефицитных заболеваний, что подтверждается величиной медианы йодурии, соответствующей легкой степени дефицита йода [6].

Таким образом, для большинства населения России независимо от места проживания в течение всего года характерен не изолированный недостаток какого-либо одного микронутриента, а множественная микронутриентная недостаточность – одновременная недостаточная обеспеченность организма сразу несколькими витаминами, а также кальцием, магнием, цинком и йодом.

ГРУППЫ РИСКА ДЕФИЦИТА МИКРОНУТРИЕНТОВ

К группам риска дефицита витаминов относятся дети 2–3 лет при переходе на питание с общего стола после

исключения из рациона обогащенных микронутриентами специализированных пищевых продуктов для детей раннего возраста. Особую группу риска составляют дети с повышенными физическими и психоэмоциональными нагрузками (привыкание к посещению дошкольных детских учреждений [7]).

Риску развития недостаточности витаминов подвергаются лица с пищевой непереносимостью и аллергией [8]; находящиеся на элиминационных диетах (вегетарианцы [9] и др.), лица с ожирением, использующие редуцированные по калорийности диеты, пациенты с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (воспалительные заболевания кишечника, нарушения всасывания жиров (гипофункция печени, желчного пузыря, муковисцидоз), получающие щадящие диеты). Практически любая лекарственная терапия создает предпосылки для развития дефицита витаминов вследствие нарушения их ассимиляции. Дефицит витамина D очень часто обнаруживается среди детей с туберкулезом, хроническими заболеваниями почек, инфекциями нижних дыхательных путей, у детей из группы медико-социального риска, перенесших бронхит и внебольничную пневмонию [10]. Как правило, уровень цинка в сыворотке крови снижен у часто болеющих детей и детей с atopическими аллергическими заболеваниями.

Беременные и кормящие женщины также относятся к группе риска дефицита микронутриентов вследствие повышения потребности в этих пищевых веществах в этот период. Обогащение рациона макро- и микронутриентами во время и после беременности, направленное на улучшение качества питания и коррекцию потребления, может предотвратить ухудшение здоровья матери, психические заболевания во время беременности и, как следствие, физические и неврологические нарушения у плода. Недостаток витаминов В₁₂, D, кальция и докозагексаеновой кислоты во время лактации может привести к низкому содержанию витаминов в грудном молоке.

К группам риска развития множественного дефицита микронутриентов относятся лица, придерживающиеся различных диет [11]. Приверженность вегетарианской и веганской диетам сопровождается возникновением дефицита железа, витамина D, кальция, йода, омега-3 ПНЖК и витамина В₁₂ [9, 12]. БАД Омега-3 Мульти-табс® предназначена для восполнения недостаточного потребления витамина D и содержит 320 мг ПНЖК, в т. ч. 108 мг докозагексаеновой и 150 мг эйкозапентаеновой кислот. Известно, что употребление продуктов – источников ПНЖК семейства омега-3 может приводить к увеличению

перекисного окисления липидов в организме и повышает потребность в витамине Е, в данной БАД содержится витамин Е, что позволяет избежать этого нежелательного явления.

Недостаток витаминов группы В (B_1 , B_2 и B_6 по экскреции с мочой) был выявлен примерно у половины обследованных детей-вегетарианцев 3–15 лет [14]. Соблюдение длительных религиозных постов также приводит к возникновению недостатка целого ряда микронутриентов [15].

В период реконвалесценции после инфекционных заболеваний, а также перенесенных оперативных вмешательств, переломов потребность в витаминах и минеральных веществах увеличивается. Это означает, что пациенты этих категорий также относятся к группам риска развития множественных пищевых дефицитов.

Особую группу риска составляют группы населения, подвергающиеся стрессам любой этиологии (нервно-эмоциональный, физический, голодовой и т. д.). Спортсмены, не употребляющие ВМК, подвержены риску недостаточного потребления витаминов группы В (B_1 , B_2 , B_3), А, С и селена [16]. Таким образом, обеспеченность как здоровых, так и больных людей характеризуется наличием всепогодной полимикронутриентной недостаточности витаминов D, группы В, каротина и минеральных веществ (кальция, магния, йода, железа, цинка, магния), что, безусловно, требует их коррекции.

Важно подчеркнуть, что в период острых респираторных инфекций и в период реконвалесценции после них значительно возрастает потребность в ВМК, содержащих сразу несколько микронутриентов с иммуноподдерживающими функциями, которые могут модулировать иммунный ответ и снижать риск инфекции [17]. Витамины и минеральные вещества вовлечены в реализацию всех звеньев иммунного ответа, и недостаточная микронутриентная обеспеченность неизбежно сказывается на иммунном статусе [17]. Профилактика должна включать коррекцию поливитаминного дефицита и поддержание оптимальной витаминной обеспеченности организма путем обязательного включения в рацион ВМК. При этом следует еще раз подчеркнуть, что они используются в качестве вспомогательного средства, способствующего устранению дефектов пищевого (в данном случае – витаминного) статуса, предотвращающего заболевание и препятствующего его эффективному лечению, а затем восстановлению после перенесенного заболевания [18].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СЕТИ МИКРОНУТРИЕНТОВ

Микронутриенты (витамины и эссенциальные минеральные вещества) участвуют в многочисленных биохимических путях, выполняя определенные функции в организме, тесно взаимосвязаны между собой, образуют сложные метаболические сети (network), обеспечивающие поддержание гомеостаза, включая окислительно-восстановительные, воспалительные пути, гормональную регуляцию и другие виды обмена веществ, результирующей функцией которых является поддержание здоровья [19].

«Метаболическая сеть микронутриентов» является отражением того, что все витамин-зависимые процессы в организме взаимосвязаны между собой, т. к. превращение поступившего с пищей любого витамина в свою физиологически или метаболически активную форму происходит при участии ферментов, активность которых, в свою очередь, зависит от обеспеченности другими витаминами и/или минеральными элементами. Известная функциональная взаимосвязь витаминов группы В и развитие вторичных эндогенных или сопутствующих дефицитов витаминов группы В [20] является фрагментом этой сети [21, 22].

Необходимым условием осуществления витамином D своих многочисленных, а значит, и его некальцемиических (внескелетных) функций [23], является полноценная обеспеченность организма всеми витаминами, участвующими в образовании гормонально-активной формы витамина D и осуществлении его физиологических функций [24]. К ранее известным минеральным веществам (кальций, марганец, медь, цинк), необходимым для осуществления витамин D-зависимого остеогенеза, не так давно добавился магний, который необходим на стадии магний-зависимого гидроксирования витамина D [25, 26]. При дефиците магния снижается концентрация гидроксированных метаболитов витамина D.

Для проявления биологических эффектов железа необходима как минимум адекватная обеспеченность организма 10 другими микронутриентами, среди которых марганец, медь, молибден, хром, йод и витамины С, B_2 , B_6 [27].

Дефицит каждого из микронутриентов является фактором риска развития того или иного заболевания, а одновременная множественная микронутриентная недостаточность создает «сеть причинности», причем не одного, а сразу нескольких заболеваний. И напротив, адекватная или оптимальная обеспеченность организма всеми микронутриентами создает, соответственно, «сеть условий, обеспечивающих предотвращение заболевания», за счет полноценного осуществления всех зависимых от них процессов в организме. Это означает, что восполнение недостаточного потребления с пищей дефицитных микронутриентов является важным способом поддержания здоровья и долголетия.

ПОСЛЕДСТВИЯ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МИКРОНУТРИЕНТОВ

Недостаток микронутриентов у детей приводит к замедлению роста, более высокому риску заражения инфекцией и задержке развития, что впоследствии может привести к тому, что ребенок не полностью реализует свой потенциал.

У детей с сочетанным дефицитом витаминов группы В (B_1 , B_3 , B_6 , B_7 , B_9) часто наблюдается энцефалопатия, задержка ментального развития, нейропатии [28]. Для функционирования иммунной системы необходимы витамины А, D, С, Е, B_6 , B_{12} , фолат, цинк, железо, медь и селен; использование ВМК, содержащих эти микронутриенты, может снижать риск инфекции [29]. Восполнение

потребления дефицитных микроэлементов до рекомендуемых уровней увеличивает устойчивость к инфекции и обеспечивает более быстрое выздоровление при заражении [30]. Адекватная обеспеченность организма витамином D способствует синтезу кателицидинов и дефензинов, которые могут снижать скорость репликации патогена; снижению концентрации провоспалительных цитокинов, избыточный выброс которых повреждает слизистую оболочку легких, приводя к пневмонии; увеличению концентрации противовоспалительных цитокинов, тем самым снижая вероятность заболевания острыми респираторными инфекциями [31, 32].

Для коррекции недостаточности микронутриентов используют витаминно-минеральные комплексы (ВМК) (multiple micronutrient supplement), широко представленные в аптечной сети и различающиеся по набору микронутриентов, а также их дозам. В связи с этим необходимо понять, какими факторами определяется эффективность применения ВМК.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МУЛЬТИМИКРОНУТРИЕНТНЫХ ДОБАВОК

Исследования эффективности приема ВМК можно разделить на 2 типа: оценка влияния непосредственно на витаминно-минеральный статус организма и оценка влияния на функции организма, включая снижение риска заболеваний.

В США при обследовании питания детей старше 9 лет и взрослых было показано, что лица, не принимающие ВМК, имели существенно более высокий риск возникновения дефицита (частота обнаружения 40%) по сравнению с принимающими добавки лицами (частота 14%) [33].

Несколько метаанализов рандомизированных контролируемых исследований показали снижение на 24% анемии у детей при включении в рацион ВМК, содержащих железо [34, 35].

Прием в течение 6 нед. ВМК, содержавшего 12 витаминов и 5 минеральных веществ в дозе около 100% от РНП, приводил к повышению в плазме крови концентрации витаминов B_2 , пантотеновой кислоты, пиридоксальфосфата (витамин B_6), фолатов и метилфолатов, α -токоферола и снижению γ -токоферола, а также улучшал маркеры липидного обмена (снижался общий холестерин, триглицериды, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), триглицериды), сопровождался уменьшением гликемии по сравнению с исходным уровнем примерно у половины обследованных детей 9–13 лет [35]. Эффект витаминизации сохранялся в течение последующих 6 нед.

Прием детьми 5–15 лет в течение 9 мес. ВМК, содержащего 9 витаминов (A , B_2 , B_6 , B_{12} , FK , PP , PK , C , E), железо, кальций и лизин, сопровождался повышением уровня гемоглобина, витаминов A , E , B_{12} и фолата в сыворотке крови по сравнению с показателями группы детей, не принимавших микронутриенты [36].

Использование женщинами ВМК 3–6 раз в неделю ассоциировалось с более низким риском овуляторного бесплодия [37].

В отношении витаминов C , D , цинка имеется сильная доказательная база относительно поддержки иммунитета [29].

По данным метаанализа 15 исследований, прием беременными женщинами ВМК привел к снижению риска мертворожденных детей на 9% и снижению риска рождения детей с малым гестационным сроком на 7%, причем многокомпонентные добавки микронутриентов оказались более эффективными по сравнению с 3–4-компонентными [38]. Использование мультимикронутриентных ВМК по сравнению с добавкой только железа с фолиевой кислотой не только предотвращало анемию у женщин и снижение количества детей с низкой массой тела при рождении, но и уменьшало частоту преждевременных родов и рождение детей с малым гестационным возрастом [39]. Полученные данные, по мнению авторов, обосновывают целесообразность замены саплементации железом и фолиевой кислотой на ВМК, содержащие железо и фолиевую кислоту, особенно в странах, в которых для женщин репродуктивного возраста характерен множественный дефицит микронутриентов [40].

Отсутствие витамина B_2 в ВМК, содержащем 7 витаминов, привело к ухудшению обеспеченности не только этим витамином, но и витамином B_6 , несмотря на его наличие в составе [41]. Это показывает, что результат применения ВМК определяется набором микронутриентов, входящих в его состав.

Эффективность ВМК зависит от дозы содержащихся в них витаминов. Чем меньше доза витамина, тем большая продолжительность приема потребует для устранения витаминной недостаточности [42]. И, наоборот, использование более высоких доз витаминов позволяет достичь оптимизации витаминного статуса за более короткий срок [7, 43]. Сравнение эффективности приема двух предназначенных для беременных женщин ВМК, содержащих 12 витаминов, различающихся по дозе витамина D , показало, что через 8 нед. приема у 70,4% женщин из группы, получавшей ВМК с 200 МЕ витамина D_3 , и 99% из группы, получавшей ВМК с дозой 800 МЕ витамина D_3 , уровень 25ОНD превысил 50 нмоль/л ($p < 0,0001$). Уровень ≥ 75 нмоль/л имели 15,3% участниц и 66,3% соответственно [44].

Подробный разбор подходов к рациональному выбору ВМК для детей, беременных и кормящих женщин, а также пациентов можно найти в более ранних работах [18, 45–47].

АССОРТИМЕНТ ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ

В настоящее время в аптечной сети имеется огромный выбор ВМК, которые могут быть официально зарегистрированы в качестве БАД или лекарственных средств (ЛС).

В соответствии с отечественным законодательством в их состав могут входить от нескольких микронутриентов до практически полного набора эссенциальных микронутриентов.

Регистрация ВМК в качестве БАД означает, что в их состав входят разрешенные формы витаминов и мине-

ральных веществ, а также дозы микронутриентов, минимальная доза которых составляет не менее 15% от величины возрастной РНП. В БАД для детей отсутствуют запрещенные красители, подсластители, консерванты и искусственные ароматизаторы. Поскольку БАД являются дополнительным источником пищевых веществ, содержащиеся в них дозы «привязаны» к физиологической потребности и рекомендуемому суточному потреблению микронутриента. Согласно «Единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) Таможенного союза ЕврАзЭС» максимальная суточная доза витаминов и минеральных веществ в составе БАД к пище для детей от 1,5 до 3 лет не должна превышать 50% от РНП, а для детей 3–14 лет – 100% для витаминов А, D, минеральных веществ (селен, медь, цинк, йод, железо) и 200% от РНП для водорастворимых витаминов, других жирорастворимых витаминов и минеральных веществ. Дозы микронутриентов в суточной порции БАД, за исключением витаминов группы В, редко превышают величины РНП. Содержание витаминов в ВМК, зарегистрированных в качестве лекарственных средств, может быть выше верхнего разрешенного (допустимого) уровня в составе БАД к пище, но в любом случае не превышает верхний допустимый уровень их суммарного суточного потребления. Такие ВМК чаще всего предназначены для взрослых с целью быстрой ликвидации недостаточности витаминов [48].

В данном исследовании попытаемся разобраться в многообразии ВМК, в том, для каких категорий населения они предназначены, и как выбрать наиболее эффективный ВМК. Удобно сделать это на примере ВМК линейки торгового знака Мульти-табс (Pfizer Consumer Manufacturing Italy S.R.L.), количественные и качественные характеристики которых представлены в *табл.*

Мульти-табс® Малыш Кальций Плюс, содержащий все 13 витаминов и 6 минеральных веществ, дефицит которых обнаруживается у населения нашей страны, полностью отвечает требованиям к БАД. Этот ВМК является универсальным, поскольку, варьируя количество принимаемых таблеток (1 таблетка для детей и 2 таблетки для взрослых), можно использовать его в качестве дополнительного источника витаминов (А, D, Е, К, С, В₁, В₂, В₆, В₁₂, биотин, ниацин, фолиевой кислоты) и минеральных веществ (кальция, железа, цинка, хрома, селена и йода) для всей семьи (как детей, так и взрослых). Состав микронутриентов в этом ВМК подобран с учетом межмикронутриентных взаимодействий в организме. Так, в состав входят кальций, селен, железо, витамины В₂, А, В₁₂, ниацин, необходимые для метаболизма йода, что обеспечивает его более эффективное использование [49]. В соответствии с ГОСТ 58040-2017 все ВМК в зависимости от дозы содержащихся в них микронутриентов делятся на 3 категории: с низким содержанием (15–50% от РНП), с физиологическими дозами (около 100% от РНП) и с высоким содержанием (200% для детей и 300% для взрослых). Содержание большинства активных ингредиентов составляет 50–80% от РНП, что обеспечивает эффективность ВМК для коррекции микронутриентной недостаточности

и одновременно дает возможность длительного его использования.

Отличительной особенностью ВМК Иммуно Плюс является наличие в его составе *Lactobacillus rhamnosus* GG. Кишечник является самым большим иммунным органом человеческого организма, при этом эффективность функционирования местного иммунитета зависит от состава микроорганизмов. Особое место в процессе формирования и функционирования иммунной системы отводится лактобактериям [50]. Установлено, что лактобактерии оказывают антагонистическое действие в отношении представителей условно-патогенной микрофлоры, восстанавливают целостность кишечного эпителия, усиливают продукцию цитокинов иммунокомпетентными клетками, оказывают противовирусное действие [51]. *Lactobacillus rhamnosus* GG обладают противовоспалительным действием, их прием сопровождается усилением генерации интерлейкина IL-10 [52]. При недостатке ряда микронутриентов (витамины А, D, С, Е, В₆, В₁₂, фолат, цинк, железо, медь и селен) наблюдаются нарушения иммунного статуса [26]. ВМК Иммуно Плюс содержит все эти микронутриенты, причем большинство из них в дозах, равных рекомендуемому суточному потреблению.

Наличие в составе ВМК подсластителей не позволяет зарегистрировать их в качестве БАД к пище, в таком случае они обычно регистрируются в качестве лекарственных средств. Регистрация ВМК в качестве ЛС позволяет использовать их в питании детей, начиная с более раннего возраста.

Мульти-табс® Перинатал, предназначенный для женщин в период подготовки к беременности, во время беременности и кормления грудью, содержит микронутриенты в дозах, соответствующих физиологической потребности организма в эти периоды жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из вышесказанного ясно, что ВМК представляют собой эффективный способ не только устранения дефицита микронутриентов в рационе питания или достижения их адекватного потребления, но и снижения риска различных заболеваний, что, безусловно, требует детального изучения и научного обоснования рационального применения ВМК.

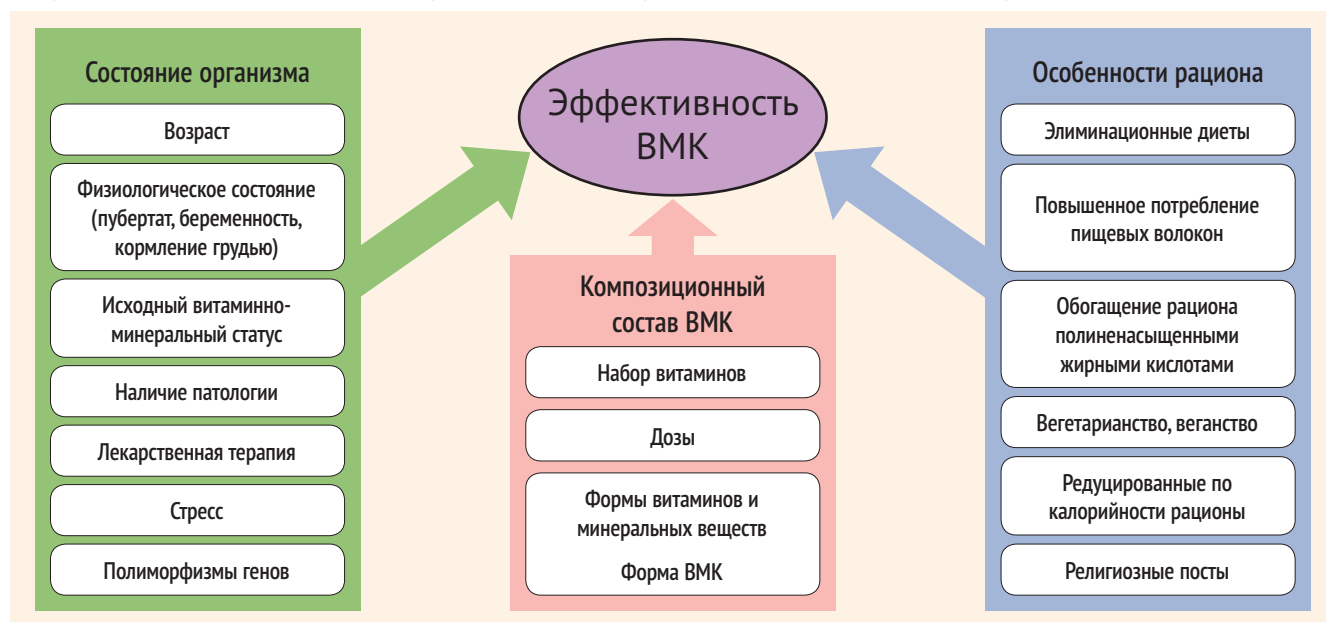
На рис. представлена итоговая схема критериев выбора оптимального состава ВМК, состоящая из 3 блоков. При выборе ВМК следует учитывать факторы, имеющие отношение как непосредственно к организму человека (возраст, физиологическое состояние организма, степень исходного дефицита микронутриентов, наличие патологических состояний, применяемой лекарственной терапии, наличие полиморфизмов), так и к особенностям питания (элиминационные диеты и вегетарианство, приводящие к развитию микронутриентных дефицитов, повышенное потребление пищевых волокон, затрудняющих усвоение витаминов, высокое потребление полиненасыщенных жирных кислот, ухудшающих антиоксидантный статус организма).

● **Таблица.** Микронутриентный состав, содержание витаминов и минеральных веществ в 1 таблетке ВМК

● **Table.** Micronutrient composition, vitamins and minerals content in 1 tablet of VMS

Состав	Мульти-табс® Малыш Кальций Плюс		Иммуно Плюс т. з. Мульти-табс®	Мульти-табс® Юниор	Мульти-табс® Малыш	Мульти-табс® Перинатал
	дети	взрослые				
Витамины						
А (бета-каротин), мкг РЭ (ретинола ацетат)	91,4	182,8	800	800	400	800
В ₁ (мононитрат), мг	0,5	1	1,1	1,4	0,7	2,1
В ₂ (рибофлавин), мг	0,58	1,16	1,6	1,6	0,8	2,4
В ₆ (гидрохлорид), мг	0,47	0,94	1,65	2	0,9	3
Никотинамид, мг	5	10	18	18	9	27
В ₁₂ , мкг	0,7	1,4	1	1	1	2
Биотин, мкг	9,4	18,8	–	–	–	–
Пантотеновая кислота (пантотенат кальция), мг	–	–	6	6	3	9
Фолиевая кислота, мкг	75	150	200	100	20	400
С (аскорбиновая кислота), мг	40	80	60	60	40	90
Д ₃ , мкг	7,5	15	5	5	10	5
Е (ацетат), мг ТЭ	4	8	10	10	5	10
К ₁ , мкг	30	60	–	–	–	–
Минеральные вещества						
Железо (фумарат или карбонил), мг	6	12	14	14	10	14
Йод (калия йодид), мкг	70	140	150	150	70	150
Селен (натрия селенат), мкг	15	30	50	50	25	50
Хром (III) хлорид), мкг	11	22	50	50	20	50
Цинк (оксид), мг	5	10	15	15	5	15
Кальций (карбонат, фосфат), мг	150	300	–	–	–	160
Магний (оксид), мг	–	–	90	–	–	75
Марганец (сульфат), мг	–	–	2,5	2,5	1	2,5
Медь (оксид), мг	–	–	–	2	1	2
Пробиотики						
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (LGG)	–	–	1 × 10 ⁹ КОЕ	–	–	
Форма выпуска	жевательные таблетки		таблетки	жевательные таблетки		таблетки
Назначение	детям старше 3 лет и взрослым		взрослым	детям от 4 до 11 лет	детям от 1 года до 4 лет	при беременности и лактации
Форма госрегистрации	БАД		БАД	ЛС	ЛС	ЛС
Наличие подсластителя	нет		ацесульфам калия	ксилит	ксилит	нет

- **Рисунок.** Схема алгоритма подбора ВМК для коррекции микронутриентного статуса организма
- **Figure.** Scheme of the VMS selection algorithm for correcting the micronutrient status of the organism



ВМК должен содержать полный набор витаминов и основные минеральные вещества, комплементарные существующим дефицитам. Дозы микронутриентов должны быть сопоставимы с возрастными потребностями.

На этикетке ВМК содержится вся необходимая информация, включая % от рекомендуемого суточного потребления каждого микронутриента с указанием категории лиц, для которых предназначен ВМК. Важно также отметить, что эффективность ВМК не зависит от формы государственной регистрации, а определяется

его композиционным составом (набор, дозы микронутриентов и их формы), а также продолжительностью приема, т. к. улучшение микронутриентного статуса не достигается мгновенно. Чем глубже был исходный полигиповитаминоз, тем более длительное время требуется для восстановления микронутриентного статуса организма.

Поступила / Received 13.06.2020
Поступила после рецензирования / Revised 28.06.2020
Принята в печать / Accepted 05.07.2020

Список литературы

1. Мартинчик А.Н., Батурин А.К., Кешабянц Э.Э., Фатьянова Л.Н., Семенова Я.А., Базарова Л.Б., Устинова Ю.В. Анализ фактического питания детей и подростков России в возрасте от 3 до 19 лет. *Вопросы питания*. 2017;86(4):50–60. doi: 10.24411/0042-8833-2017-00059.
2. Лир Д.Н., Перевалов А.Я. Анализ фактического домашнего питания проживающих в городе детей дошкольного и школьного возраста. *Вопросы питания*. 2019;88(3):69–77. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10031.
3. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Обеспеченность детей водорастворимыми витаминами (2015–2018 гг.). *Вопросы практической педиатрии*. 2019;14(2):7–14. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37711907>.
4. Коденцова В.М., Рисник Д.В. Обеспеченность детей витамином D. Сравнительный анализ способов коррекции. *Лечащий врач*. 2020;(2):35–43. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2020/02/15437496>.
5. Коденцова В.М., Мендель О.И., Хотимченко С.А., Батурин А.К., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Физиологическая потребность и эффективные дозы витамина D для коррекции его дефицита. Современное состояние проблемы. *Вопросы питания*. 2017;86(2):47–62. doi: 10.24411/0042-8833-2017-00033.
6. Алфёрова В.И., Мустафина С.В., Рымар О.Д. Йодная обеспеченность в России и мире: что мы имеем на 2019 год? *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2019;15(2):73–82. doi: 10.14341/ket10353.
7. Коденцова В.М., Рисник Д.В. Витаминно-минеральные комплексы для детей в период активной социальной адаптации. *Медицинский совет*. 2018;(2):52–57. doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-52-57.
8. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С. Витамины в профилактике и лечении аллергических болезней у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2015;12(5):562–572. doi: 10.15690/pf.v12i5.1459.
9. Ясаков Д.С., Макарова С.Г., Коденцова В.М. Пищевой статус и здоровье вегетарианцев: что известно из научных исследований последних лет? *Педиатрия*. 2019;98(4):221–228. Режим доступа: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=371§ion=5637>.
10. Коденцова В.М., Рисник Д.В. Обеспеченность детей витамином D. Сравнительный анализ способов коррекции. *Лечащий врач*. 2020;(2):35–43. doi: 10.26295/OS.2020.95.40.007.
11. Engel G.M., Kern J.H., Brenna J.T., Mitmesser S.H. Micronutrient gaps in three commercial weight-loss diet plans. *Nutrients*. 2018;10(1):108. doi: 10.3390/nu10010108.
12. Sebastiani G., Herranz Barbero A., Borrás-Novell C., Alsina Casanova M., Aldecoa-Bilbao V., Andreu-Fernández V. et al. The effects of vegetarian and vegan diet during pregnancy on the health of mothers and offspring. *Nutrients*. 2019;11(3):557. doi: 10.3390/nu11030557.
13. Raederstorff D., Wyss A., Calder P.C., Weber P., Eggesdörfer M. Vitamin E function and requirements in relation to PUFA. *Br J Nutr*. 2015;114(8):1113–1122. doi: 10.1017/S000711451500272x.
14. Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Ясаков Д.С., Леоненко С.Н., Макарова С.Г. Обоснование необходимости приема витаминно-минеральных комплексов детьми-вегетарианцами. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(1):81–87. doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-81-87.
15. Гальченко А.Х., Вржесинская О.А., Кошелева О.В., Бекетова Н.А., Леоненко С.Н., Коденцова В.М., Гаппарова К.М. Витаминная обеспеченность лиц, соблюдавших православный Великий пост. *Профилактическая медицина*. 2020;23(1):107–114. doi: 10.17116/profmed20202301107.
16. Wardenaar F., Brinkmans N., Ceelen I., Van Rooij B., Mensink M., Witkamp R., De Vries J. Micronutrient intakes in 553 Dutch elite and sub-elite athletes: prevalence of low and high intakes in users and non-users of nutritional supplements. *Nutrients*. 2017;9(2):142. doi: 10.3390/nu9020142.
17. Фисенко А.П., Макарова С.Г. Обеспеченность микронутриентами, иммунный ответ и COVID-19. *Российский педиатрический журнал*. 2020;23(3):183–190. doi: 10.18821/1560-9561-2020-23-3-183-190.
18. Спиричев В.Б. Научные и практические аспекты патогенетически обоснованного применения витаминов в профилактических и лечебных целях. Сообщение 2. Дефицит витаминов – фактор, осложняющий течение заболевания и снижающий эффективность лечебно-профилактических мероприятий. *Вопросы питания*. 2011;80(1):4–13. Режим доступа: http://voprosy-pitaniya.ru/ruf/articles_diet/1.html?SS=1601343d0513ffffffffff27c_07e407090d102a-5695.
19. Sattigere V.D., Ramesh Kumar P., Prakash V. Science-based regulatory approach for safe nutraceuticals. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2018. doi: 10.1002/jsfa.9381.

20. Коденцова В.М., Рисник Д.В. Витаминно-минеральные комплексы. Рациональное применение в терапии. *Вестник терапевта*. 2018;(9). Режим доступа: <https://journaltherapy.school/statyi/vitaminno-mineralnye-kompleksy-ratsionalnoe-primenenie-v-terapii>.
21. Kennedy D.O. B vitamins and the brain: mechanisms, dose and efficacy – a review. *Nutrients*. 2016;8(2):68. doi: 10.3390/cancers9070083.
22. Moretti R., Peinkhofer C. B Vitamins and Fatty Acids: What do they share with small vessel disease-related dementia? *International journal of molecular sciences*. 2019;20(22):5797. doi: 10.3390/ijms20225797.
23. Wacker M., Holick M.F. Vitamin D – Effects on skeletal and extraskeletal Health and the Need for supplementation. *Nutrients*. 2013;5(1):111–148. doi: 10.3390/nu5010111.
24. Спиричев В.Б. О биологических эффектах витамина D. *Педиатрия*. 2011;90(6):113–119. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/318/2011_6_3244.pdf.
25. Dai Q., Zhu X., Manson J.E., Song Y., Li X., Franke A.A. et al. Magnesium status and supplementation influence vitamin D status and metabolism: results from a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2018;108(6):1249–1258. doi: 10.1093/ajcn/nqy275.
26. Reddy P., Edwards L.R. Magnesium supplementation in vitamin D deficiency. *Am J Ther*. 2019;26(1):e124–e132. doi: 10.1097/MJT.0000000000000538.
27. Громова О.А., Торшин И.Ю., Хаджидис А.К. Анализ молекулярных механизмов воздействия железа (II), меди, марганца в патогенезе железодефицитной анемии. *Клиническая фармакология и фармаэкономика*. 2010;(1):1–9. Режим доступа: <https://medi.ru/info/5757>.
28. Sechi G., Sechi E., Fois C., Kumar N. Advances in clinical determinants and neurological manifestations of B vitamin deficiency in adults. *Nutrition reviews*. 2016;74(5):281–300. doi: 10.1093/nutrit/nuv107.
29. Gombart A.F., Pierre A., Maggini S. A Review of micronutrients and the immune system—working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients*. 2020;12(1):236. doi: 10.3390/nu12010236.
30. Abiri B., Vafa M. Micronutrients that Affect Immunosenescence. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2020;1260:13–31. doi: 10.1007/978-3-030-42667-5_2.
31. Charan J., Goyal J., Saxena D., Yadav P. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012;3(4):300–303. doi: 10.4103/0976-500X.103685.
32. Фисенко А.П., Макарова С.Г. Обеспеченность микронутриентами, иммунный ответ и COVID-19. *Российский педиатрический журнал*. 2020;23(3):183–190. doi: 10.18821/1560-9561-2020-23-3-183-190.
33. Suchdev P.S., Jefferds M.E.D., Ota E., da Silva Lopes K., De-Regil L.M. Home fortification of foods with multiple micronutrient powders for health and nutrition in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;(2):CD008959. doi: 10.1002/14651858.CD008959.pub3.
34. Tam E., Keats E.C., Rind F., Das J.K. Micronutrient supplementation and fortification interventions on health and development outcomes among children under-five in low-and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2020;12(2):289. doi: 10.3390/nu12020289.
35. Mathias M.G., Coelho-Landell C.D.A., Scott-Boyer M.P., Lacroix S., Morine M.J., Salomão R.G. et al. Clinical and vitamin response to a short-term multi-micronutrient intervention in Brazilian children and teens: From population data to interindividual responses. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2018;62(6):1700613. doi: 10.1002/mnfr.201700613.
36. Kumar M.V., Rajagopalan S. Impact of a multiple-micronutrient food supplement on the nutritional status of schoolchildren. *Food and Nutrition Bulletin*. 2006;27(3):203–210. doi: 10.1177/156482650602700302.
37. Schaefer E., Nock D. The Impact of Preconceptional Multiple-Micronutrient Supplementation on Female Fertility. *Clin Med Insights Womens Health*. 2019;12:1179562X19843868. doi: 10.1177/1179562X19843868.
38. Haider B.A., Bhutta Z.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(4):CD004905. doi: 10.1002/14651858.CD004905.pub5.
39. Oh C., Keats E.C., Bhutta Z.A. Vitamin and mineral supplementation during pregnancy on maternal, birth, child health and development outcomes in low-and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2020;12(2):pii:E491. doi: 10.3390/nu12020491.
40. Kashi B., Godin C.M., Kurzawa Z.A., Verney A.M., Busch-Hallen J.F., De-Regil L.M. Multiple Micronutrient Supplements Are More Cost-effective Than Iron and Folic Acid: Modeling Results from 3 High-Burden Asian Countries. *J Nutr*. 2019;149(7):1222–1229. doi: 10.1093/jn/nxz052.
41. Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Леоненко С.Н., Макарова С.Г., Ясakov Д.С., Ерешко О.А., Чумбадзе Т.Р. Влияние приема комплекса, содержащего 7 витаминов, на обеспеченность витаминами детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2018;13(5):45–51. doi: 10.20953/1817-7646-2018-5-45-51.
42. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витаминно-минеральные комплексы в питании детей: соотношение доз – эффект. *Вопросы детской диетологии*. 2009;7(5):6–14. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13946037>.
43. Коденцова В.М., Громова О.А., Макарова С.Г. Микронутриенты в питании детей и применение витаминно-минеральных комплексов. *Педиатрическая фармакология*. 2015;12(5):537–542. doi: 10.15690/pf.v12i5.1455.
44. Pilz S., Hahn A., Schön C., Wilhelm M., Obeid R. Effect of two different multi-micronutrient supplements on vitamin D status in women of childbearing age: a randomized trial. *Nutrients*. 2017;9(1):30. doi: 10.3390/nu9010030.
45. Коденцова В.М., Положева А.В., Громова О.А., Ших Е.В. Витаминно-минеральные комплексы в питании взрослого населения. *Вопросы питания*. 2015;84(6):141–150. Режим доступа: http://voprosy-pitaniya.ru/rubric_articles_diet/417.html?SSr=3101343d0718fffff27c_07e4070b121f25-3392.
46. Коденцова В.М., Гмошинская М.В., Вржесинская О.А. Витаминно-минеральные комплексы для беременных и кормящих женщин: обоснование состава и доз. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2015;(3):73–96. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23856640>.
47. Коденцова В.М. Витамины и минералы как фактор предупреждения дефектов развития плода и осложнений беременности. *Медицинский совет*. 2016;(9):106–114. doi: 10.21518/2079-701X-2016-9-106-114.
48. Коденцова В.М., Рисник Д.В. Витаминно-минеральные комплексы для взрослых с высоким содержанием витаминов. *Медицинский алфавит*. 2018;2(31):15–20. Режим доступа: https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/768?locale=ru_RU.
49. Громова О.А., Торшин И.Ю., Кошелева Н.Г. Молекулярные синергии йода: новые подходы к эффективной профилактике и терапии йод-дефицитных заболеваний у беременных. *PMJ*. 2011;19(1):51–58. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20134768>.
50. Оганезова И.А. Кишечная микробиота и иммунитет: иммуномодулирующие эффекты *Lactobacillus rhamnosus* GG. *PMJ*. 2018;26(9):39–44. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35663825>.
51. Хорoshiлова Н.В. Иммуномодулирующее и лечебное действие бифидо- и лактобактерий у детей с аллергическими заболеваниями и частыми респираторными инфекциями. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(5):86–89. doi: 10.15690/vsp.v12i5.803.
52. Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Бекетова Н.А., Переверзева О.Г., Кошелева О.В. Экспериментальная модель алиментарного полигиповитаминоза разной степени глубины у крыс. *Вопросы питания*. 2012;81(2):51–56. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17908996>.

References

1. Martinchik A.N., Baturin A.K., Keshabyants E.E., Fyatanova L.N., Semenova Y.A., Bazarova L.B., Ustinova Yu.V. Dietary intake analysis of Russian children 3–19 years old. *Voprosy pitaniia = Problems of Nutrition*. 2017;86(4):50–60. (In Russ.) doi: 10.24411/0042-8833-2017-00059.
2. Lir D.N., Perevalov A.Ya. Analysis of actual home nutrition of urban children of pre-school and school age. *Voprosy pitaniia = Problems of Nutrition*. 2019;88(3):69–77. (In Russ.) doi: 10.24411/0042-8833-2019-10031.
3. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. Sufficiency of children with water-soluble vitamins (2015–2018). *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2019;14(2):7–14. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37711907>.
4. Kodentsova V.M., Risnik D.V. Provision of children with vitamin D. Comparative analysis of correction methods. *Lechashchiy vrach = Attending Physician*. 2020;(2):35–43. (In Russ.) Available at: <https://vrach.ru/2020/02/15437496>.
5. Kodentsova V.M., Mendel' O.I., Khotimchenko S.A., Baturin A.K., Nikitiuk D.B., Tutelyan V.A. Physiological needs and effective doses of vitamin D for deficiency correction. Current state of the problem. *Voprosy pitaniia = Problems of Nutrition*. 2017;86(2):47–62. (In Russ.) doi: 10.24411/0042-8833-2017-00033.
6. Alferova V.I., Mustafina S.V., Rymar O.D. Iodine status of the population in Russia and the world: what do we have for 2019? *Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology*. 2019;15(2):73–82. (In Russ.) doi: 10.14341/et10353.
7. Kodentsova V.M., Risnik D.V. Vitamin mineral complexes for children in the period of active social adaptation. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(2):52–57. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-52-57.
8. Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S. Vitamins in Prevention and Treatment of Allergic Diseases in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2015;12(5):562–572. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v12i5.1459.
9. Yasakov D. S., Makarova S.G., Kodentsova V.M. Nutritional status and health of vegetarians: what is known from scientific studies in recent years? *Pediatriya = Pediatrics*. 2019;98(4):221–228. (In Russ.) Available at: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=371§ion=5637>.
10. Kodentsova V.M., Risnik D.V. Provision of children with vitamin D. Comparative analysis of correction methods. *Lechashchiy vrach = Attending Physician*. 2020;(2):35–43. (In Russ.) doi: 10.26295/OS.2020.95.40.007.
11. Engel G.M., Kern J.H., Brenna J.T., Mitmesser S.H. Micronutrient gaps in three commercial weight-loss diet plans. *Nutrients*. 2018;10(1):108. doi: 10.3390/nu10010108.
12. Sebastiani G., Herranz Barbero A., Borrás-Novell C., Alsina Casanova M., Aldecoa-Bilbao V., Andreu-Fernández V. et al. The effects of vegetarian and vegan diet during pregnancy on the health of mothers and offspring. *Nutrients*. 2019;11(3):557. doi: 10.3390/nu11030557.
13. Raederstorff D., Wyss A., Calder P.C., Weber P., Eggersdorfer M. Vitamin E function and requirements in relation to PUFA. *Br J Nutr*. 2015;114(8):1113–1122. doi: 10.1017/s000711451500272x.
14. Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V.M., Yasakov D.S., Leonenko S.N., Makarova S.G. Rationale for intake of vitamin-mineral complexes by children vegetarians. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(1):81–87. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-81-87.

15. Galchenko A.Kh., Vrzhesinskaya O.A., Kosheleva O.V., Beketova N.A., Leonenko S.N., Kodentsova V.M., Gapparova K.M. Vitamin sufficiency in persons after observance of Orthodox Great Lent. *Profilakticheskaya meditsina = Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2020;23(1):107–114. (In Russ.) doi: 10.17116/profmed20202301107.
16. Wardenaar F., Brinkmans N., Ceelen I., Van Rooij B., Mensink M., Witkamp R., De Vries J. Micronutrient intakes in 553 Dutch elite and sub-elite athletes: prevalence of low and high intakes in users and non-users of nutritional supplements. *Nutrients*. 2017;9(2):142. doi: 10.3390/nu9020142.
17. Fisenko A.P., Makarova S.G. Micronutrients availability, immune response, and COVID-19. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal = Russian Pediatric Journal*. 2020;23(3):183–190. (In Russ.) doi: 10.18821/1560-9561-2020-23-3-183-190.
18. Spirichev V.B. Scientific rationale for the use of vitamins in the prophylactic and therapeutic purposes. report 2. vitamin deficit as a factor complicating the course disease and reducing the efficiency of medical and prophylaxis measures. *Voprosy pitaniia = Problems of Nutrition*. 2011;80(1):4–13. (In Russ.) Available at: http://voprosy-pitaniya.ru/ru/jarticles_diet/1.html?SSr=1601343d0513ffffffffff27c_07e407090d102a-5695.
19. Sattigere V.D., Ramesh Kumar P., Prakash V. Science-based regulatory approach for safe nutraceuticals. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2018. doi: 10.1002/jsfa.9381.
20. Kodentsova V.M., Risnik D.V. Vitamin and mineral supplements. Rational use in therapy. *Vestnik terapevta = Bulletin of the Therapist*. 2018;(9). (In Russ.) Available at: <https://journal.therapy.school/statyi/vitaminno-mineralnye-kompleksy-ratsionalnoe-primenenie-v-terapii>.
21. Kennedy D.O. B vitamins and the brain: mechanisms, dose and efficacy – a review. *Nutrients*. 2016;8(2):68. doi: 10.3390/cancers9070083.
22. Moretti R., Peinkhofer C. B Vitamins and Fatty Acids: What do they share with small vessel disease-related dementia? *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(22):5797. doi: 10.3390/ijms20225797.
23. Wacker M., Holick M.F. Vitamin D – Effects on skeletal and extraskeletal Health and the Need for supplementation. *Nutrients*. 2013;5(1):111–148. doi: 10.3390/nu5010111.
24. Spirichev V.B. About biological effects of vitamin D. *Pediatruiya = Pediatrics*. 2011;90(6):113–119. (In Russ.) Available at: https://pediatruijournal.ru/files/upload/mags/318/2011_6_3244.pdf.
25. Dai Q., Zhu X., Manson J.E., Song Y., Li X., Franke A.A. et al. Magnesium status and supplementation influence vitamin D status and metabolism: results from a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2018;108(6):1249–1258. doi: 10.1093/ajcn/nqy275.
26. Reddy P., Edwards L.R. Magnesium supplementation in vitamin D deficiency. *Am J Ther.* 2019;26(1):e124–e132. doi: 10.1097/MJT.0000000000000538.
27. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Khadzidhis A.K. Analysis of molecular mechanisms of action of iron (II), copper, manganese in pathogenesis of iron deficiency anemia. *Klinicheskaya farmakologiya i farmaekonomika = Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics*. 2010;(1):1–9. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/5757>.
28. Sechi G., Sechi E., Fois C., Kumar N. Advances in clinical determinants and neurological manifestations of B vitamin deficiency in adults. *Nutrition reviews*. 2016;74(5):281–300. doi: 10.1093/nutrit/nuv107.
29. Gombart A.F., Pierre A., Maggini S. A Review of micronutrients and the immune system—working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients*. 2020;12(1):236. doi: 10.3390/nu12010236.
30. Abiri B., Vafa M. Micronutrients that Affect Immunosenescence. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2020;1260:13–31. doi: 10.1007/978-3-030-42667-5_2.
31. Charan J., Goyal J., Saxena D., Yadav P. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Pharmacol Pharmacother.* 2012;3(4):300–303. doi: 10.4103/0976-500X.103685.
32. Fisenko A.P., Makarova S.G. Micronutrients availability, immune response, and COVID-19. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal = Russian Pediatric Journal*. 2020;23(3):183–190. (In Russ.) doi: 10.18821/1560-9561-2020-23-3-183-190.
33. Suchdev P.S., Jefferds M.E.D., Ota E., da Silva Lopes K., De-Regil L.M. Home fortification of foods with multiple micronutrient powders for health and nutrition in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;(2):CD008959. doi: 10.1002/14651858.CD008959.pub3.
34. Tam E., Keats E.C., Rind F., Das J.K. Micronutrient supplementation and fortification interventions on health and development outcomes among children under-five in low-and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2020;12(2):289. doi: 10.3390/nu12020289.
35. Mathias M.G., Coelho-Landell C.D.A., Scott-Boyer M.P., Lacroix S., Morine M.J., Salomão R.G. et al. Clinical and vitamin response to a short-term multi-micronutrient intervention in Brazilian children and teens: From population data to interindividual responses. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2018;62(6):1700613. doi: 10.1002/mnfr.201700613.
36. Kumar M.V., Rajagopalan S. Impact of a multiple-micronutrient food supplement on the nutritional status of schoolchildren. *Food and Nutrition Bulletin*. 2006;27(3):203–210. doi: 10.1177/156482650602700302.
37. Schaefer E., Nock D. The Impact of Preconceptional Multiple-Micronutrient Supplementation on Female Fertility. *Clin Med Insights Womens Health*. 2019;12:1179562X19843868. doi: 10.1177/1179562X19843868.
38. Haider B.A., Bhutta Z.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(4):CD004905. doi: 10.1002/14651858.CD004905.pub5.
39. Oh C., Keats E.C., Bhutta Z.A. Vitamin and mineral supplementation during pregnancy on maternal, birth, child health and development outcomes in low-and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2020;12(2):pii:E491. doi: 10.3390/nu12020491.
40. Kashi B., Godin M.C., Kurzawa Z.A., Verney A.N., Busch-Hallen J.F., De-Regil L.M. Multiple Micronutrient Supplements Are More Cost-effective Than Iron and Folic Acid: Modeling Results from 3 High-Burden Asian Countries. *J Nutr.* 2019;149(7):1222–1229. doi: 10.1093/jn/nxz052.
41. Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V.M., Leonenko S.N., Makarova S.G., Yaskov D.S., Ereshko O.A., Chumbadze T.R. Effect of intake of a complex containing 7 vitamins on the vitamin status of children. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2018;13(5):45–51. (In Russ.) doi: 10.20953/1817-7646-2018-5-45-51.
42. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. Vitamin-mineral complexes in children's nutrition: dose-effect relationship. *Voprosy detskoy dietologii = Pediatric Nutrition*. 2009;7(5):6–14. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13946037>.
43. Kodentsova V.M., Gromova O.A., Makarova S.G. Micronutrients in Children's Diets and Use of Vitamin/Mineral Complexes. *Pediatricheskai farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2015;12(5):537–542. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v12i5.1455.
44. Pilz S., Hahn A., Schön C., Wilhelm M., Obeid R. Effect of two different multi-micronutrient supplements on vitamin D status in women of childbearing age: a randomized trial. *Nutrients*. 2017;9(1):30. doi: 10.3390/nu9010030.
45. Kodentsova V.M., Pogozeva A.V., Gromova O.A., Shikh E.V. Vitamin-mineral supplements in nutrition of adults. *Voprosy pitaniia = Problems of Nutrition*. 2015;84(6):141–150. (In Russ.) Available at: http://voprosy-pitaniya.ru/ru/jarticles_diet/417.html?SSr=3101343d0718ffffffffff27c_07e4070b121f25-3392.
46. Kodentsova V.M., Gmoshinskaya M.V., Vrzhesinskaya O.A. Vitamin-mineral supplements for pregnant and lactating women: justification of composition and doses. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov = Pediatric and Adolescence Reproductive Health*. 2015;(3):73–96. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23856640>.
47. Kodentsova V.M. Rationale and benefits of multivitamins supplementation for pregnant women. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(9):106–114. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-9-106-114.
48. Kodentsova V.M., Risnik D.V. Vitamin-mineral supplements for adults with increased vitamin content. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet*. 2018;2(31):15–20. (In Russ.) Available at: https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/768?locale=ru_RU.
49. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kosheleva N.G. Molecular synergists of iodine: new approaches to the effective prevention and treatment of iodine-deficient diseases in pregnant women. *RMZH = RMJ*. 2011;19(1):51–58. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20134768>.
50. Oganezova I.A. Intestinal microbiota and immunity: immunomodulating effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG. *RMZH = RMJ*. 2018;26(9):39–44. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35663825>.
51. Khoroshilova N.V. Immunomodulatory and therapeutic activity of bifido- and lactobacteria in children with allergic diseases and frequent respiratory tract infections. *Voprosy sovremennoj pediatri = Current Pediatrics*. 2013;12(5):86–89. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v12i5.803.
52. Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V.M., Beketova N.A., Pereverzeva O.G., Kosheleva O.V. The experimental model of alimentary polyhypovitaminosis of different degree in rats. *Voprosy pitaniia = Problems of Nutrition*. 2012;81(2):51–56. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17908996>.

Информация об авторах:

Коденцова Вера Митрофановна, д.б.н., профессор, главный научный сотрудник, лаборатория витаминов и минеральных веществ, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14, стр. 3

Рисник Дмитрий Владимирович, к.б.н., ведущий научный сотрудник, кафедра биофизики биологического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; 119234, Россия, Москва, Ленинские горы, МГУ, д. 1, стр. 12; e-mail: biant3@mail.ru

Information about the authors:

Vera M. Kodentsova, Dr. of Sci. (Bio.), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Vitamins and Minerals, Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety"; 2/14, Bldg. 3, Ustyinskiy proezd, Moscow, 109240, Russia

Dmitry V. Risnik, Cand. of Sci. (Bio.), Leading Researcher, Department of Biophysics of the Faculty of Biology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Lomonosov Moscow State University"; 1, Bldg. 12, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia; e-mail: biant3@mail.ru

Разработка медицинской методологии телемедицинского скрининга здоровья взрослого населения в амбулаторном звене для популяционного мониторинга хронических неинфекционных заболеваний

П.В. Селиверстов^{1✉}, ORCID: 0000-0001-5623-4226, e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

С.Р. Бакаева¹, ORCID: 0000-0002-4297-8918, e-mail: sshaidullina@yandex.ru

В.В. Шаповалов², ORCID: 0000-0002-9764-4018, e-mail: valshapovalov@mail.ru

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

² Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ»; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 5

Резюме

На сегодняшний день во многих странах мира отмечается неуклонный рост государственных расходов, связанных со здравоохранением. Одним из перспективных вариантов оптимизации этих затрат является повсеместное распространение телемедицины как способа дистанционного медицинского обслуживания. Известно, что основной вклад в здоровье отдельного человека и населения в целом вносит образ жизни. Эффективный скрининг, своевременное выявление факторов риска и заболеваний на ранних этапах их развития, диспансеризация, повсеместное открытие центров здоровья, кабинетов профилактики, школы здоровья – все эти мероприятия направлены на увеличение продолжительности и повышение качества жизни нации. Несмотря на доступность и относительно низкую стоимость известных программ для дистанционного скрининга, нельзя не упомянуть и их существенные минусы: отсутствие итоговых аналитических документов, охват одной или нескольких систем, необходимость очного визита к врачу для расчета рисков и определения дальнейшей тактики ведения пациента. В статье предлагается методология телемедицинского скрининга здоровья взрослого населения в амбулаторном звене с использованием системы анализа неструктурированных данных при популяционном мониторинге хронических неинфекционных заболеваний. Разработка основана на расчете рисков с помощью метода «Решающих правил», в качестве средства описания использована теория нечетких множеств. Результатом разработанной авторами методики является вариант телемедицинского анкетного скрининга, позволяющий определять риски здоровью по конкретным профилям, формировать итоговое заключение с рекомендациями по здоровому образу жизни, дальнейшему обследованию, лечению и профилактике хронических заболеваний. Разработка может использоваться в государственных и частных лечебно-профилактических учреждениях. Особый интерес представляет возможность интеграции программного обеспечения в медицинскую практику в современных условиях пандемии, а также в государственные проекты «Бережливая поликлиника», «Арктический доктор» и «Земский доктор».

Ключевые слова: телемедицина, профилактика, скрининг, расчет рисков, хронические неинфекционные заболевания

Благодарности. Проект разработки телемедицинской платформы стал победителем конкурса «УМНИК» в рамках национальной программы «Цифровая экономика Российской Федерации». Данное исследование проводится при поддержке Фонда содействия инновациям по договору №66ГУЦЭС8-D3/56432 от 21.12.2019 г. Также в рамках выполнения работ по договору на разрабатываемую программу получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2020611264.

Для цитирования: Селиверстов П.В., Бакаева С.Р., Шаповалов В.В. Разработка медицинской методологии телемедицинского скрининга здоровья взрослого населения в амбулаторном звене для популяционного мониторинга хронических неинфекционных заболеваний. *Медицинский совет.* 2020;(11):202–209. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-202-209.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Development of a medical methodology for telemedicine screening of adult health in outpatient settings for population monitoring of chronic noncommunicable diseases

Pavel V. Seliverstov^{1✉}, ORCID: 0000-0001-5623-4226, e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

Sofia R. Bakaeva¹, ORCID: 0000-0002-4297-8918, e-mail: sshaidullina@yandex.ru

Valentin V. Shapovalov², ORCID: 0000-0002-9764-4018, e-mail: valshapovalov@mail.ru

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

² Saint Petersburg Electrotechnical University “LETI”; 5, Prof. Popov, St Petersburg, 197376, Russia

Abstract

Today, in many countries of the world, there is a steady increase in public spending related to health. One of the promising options for optimizing these costs is the widespread use of telemedicine as a method of remote medical care. It is known that the main

contribution to the health of an individual and the population as a whole is made by lifestyle. Effective screening, timely detection of risk factors and diseases at the early stages of their development, medical examinations, universal opening of health centers, prevention offices, health schools – all these measures are aimed at increasing the duration and quality of life of the nation. Despite the availability and relatively low cost of well-known programs for remote screening, it is impossible not to mention their significant disadvantages: the lack of final analytical documents, the coverage of one or more systems, the need for a face-to-face visit to the doctor to calculate risks and determine further patient management tactics. The article proposes a methodology for telemedicine screening of adult health in outpatient settings using a system for analyzing unstructured data for population monitoring of chronic non-communicable diseases. The development is based on risk calculation using the method of “decision rules” as a means of description used in the theory of fuzzy sets. The result of the method developed by the authors is a variant of telemedicine questionnaire screening, which allows determining health risks by specific profiles, forming a final conclusion with recommendations for a healthy lifestyle, further examination, treatment and prevention of chronic diseases. The development can be used in public and private medical institutions. Of particular interest is the possibility of integrating software into medical practice in the current conditions of the pandemic, as well as in the state projects “Lean polyclinic”, “Arctic doctor” and “Zemsky doctor”.

Keywords: telemedicine, prevention, screening, risk assessment, chronic non-communicable diseases

Acknowledgments. The telemedicine platform project won the UMNIIK (Brainbox) competition within the framework of the Digital Economy national program of the Russian Federation. This study is conducted with support of the Innovation Promotion Fund under contract No. 66GUTCES8-D3/56432 dated December 21, 2019. Also, a certificate of state registration of software application No. 2020611264 was obtained as part of the work under the software application contract.

For citation: Seliverstov P.V., Bakaeva S.R., Shapovalov V.V. Development of a medical methodology for telemedicine screening of adult health in outpatient settings for population monitoring of chronic noncommunicable diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(11):202–209. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-202-209.

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

Главное предназначение врача
состоит в научении людей
быть здоровыми и в лечении тех,
кого не удалось обучить этому.

Н.И. Пирогов

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении ряда последних лет система здравоохранения главным образом была ориентирована на лечение больных людей. Однако правительство РФ поставило новую задачу – охрана здоровья человека. В связи с этим государственная политика сегодняшнего дня сосредоточена на увеличении продолжительности жизни и на своевременной профилактике заболеваний для сохранения здоровья всех групп населения.

Еще великий русский хирург и ученый Н.И. Пирогов говорил о том, что фунт профилактики стоит пуда лечения. А что же сегодня? На сегодняшний день здоровый образ жизни (ЗОЖ) рассматривается как основной параметр, определяющий состояние здоровья не только нации в целом, но и каждого человека в отдельности. Поэтому государство приняло решение о создании центров здоровья, кабинетов профилактики и программ, позволяющих проводить скрининг для выявления факторов риска и заболеваний на ранних этапах их развития. Подобная практика с использованием скрининговых программ в настоящее время широко распространена во всем мире, поскольку имеет научное подтверждение своей эффективности¹.

В своем ежегодном Послании Федеральному собранию в 2019 г. Владимир Путин говорил о необходимости развития телемедицины в России: «На повышение доступ-

ности медицинской помощи должна работать информатизация здравоохранения. В течение трех лет надо отладить электронное взаимодействие между медицинскими учреждениями, аптеками, врачами и пациентами»².

ТЕЛЕМЕДИЦИНА СЕГОДНЯ

Для термина «телемедицина» существует множество определений. Согласно ВОЗ, телемедицина – это предоставление услуг здравоохранения, в условиях, когда расстояние является критическим фактором, работниками здравоохранения, использующими информационно-коммуникационные технологии (ИКТ) для обмена необходимой информацией в целях диагностики, лечения и профилактики заболеваний и травм, проведения исследований и оценок, а также для непрерывного образования медицинских работников в интересах улучшения здоровья населения и развития местных сообществ³. В свою очередь, Европейская комиссия рассматривает термин более конкретно и предлагает следующую его трактовку: «Телемедицина – это оперативный удаленный доступ к услугам медицинских специалистов с помощью ИКТ вне зависимости от того, где находится пациент или где хранится соответствующая информация» [ЕНТЕЛ, 2008]. Американская ассоциация телемедицины (American Telemedicine Association, ATA) предлагает свое определение, согласно которому телемедицина – это использование медицинской информации, предоставленной одной стороной другой стороне с помощью электронных средств коммуникации, для улуч-

¹ Официальные сетевые ресурсы президента России: официальный сайт. Режим доступа: <http://kremlin.ru> (дата обращения 09.04.2020). Режим доступа: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44497/9789244564141_rus.pdf (дата обращения 09.04.2020).

² О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 г. Указ Президента РФ от 6 июня 2019 г. №254. Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72164534/> (дата обращения 09.04.2020).

³ Всемирная организация здравоохранения. Доклад о результатах второго глобального обследования в области электронного здравоохранения. 2012 г. Режим доступа: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44497/9789244564141_rus.pdf.

шения состояния здоровья пациентов⁴. Несмотря на то что каждая организация предлагает свою трактовку термина, в каждом из вышеописанных определений выделяются три основные характеристики телемедицины: повышение качества здравоохранения, использование ИКТ и удаленный доступ [1].

Также среди основных преимуществ телемедицины особое значение занимают⁵: снижение количества врачебных ошибок; экономия времени врача и пациента; повышение эффективности работы медицинских учреждений; качественная диагностика и своевременная профилактика заболеваний среди населения, проживающего в труднодоступных и отдаленных от районных центров территориях [2].

В том или ином виде телемедицина существовала еще много веков назад, когда древние цивилизации сигнализировали друг другу с помощью огня и дыма о надвигающейся опасности, например о вспышке инфекции [3]. В 1905 г. Эйтховен впервые передал ЭКГ по телефону. С 1922 г. в университетском госпитале Готтенбурга по радиоканалам проводились медицинские консультации моряков, находящихся в плавании. В 1959 г. в США была проведена первая телевизионная консультация психиатрического больного. В 1965 г. американский кардиохирург М. Дебеки через канал спутника связи консультировал хирургов, проводящих операцию в Женеве. В 1999 г. Дж. Нильсен, работавшая в качестве врача на научно-исследовательской станции Амундсен – Скотт в Антарктиде, обнаружила уплотнение в молочной железе. Из-за трудных погодных условий вся диагностика и лечение проводились с помощью спутниковой связи, электронной почты и видеоконференций. Благодаря связи со специалистами Дж. Нильсен самостоятельно выполнила биопсию и диагностировала рак молочной железы. Лечение проводилось химиопрепаратами, сброшенными пилотами ВВС США⁶.

На сегодняшний день во многих развитых и развивающихся странах мира отмечается неуклонный рост государственных расходов, связанных со здравоохранением. Одним из возможных вариантов оптимизации подобных затрат рассматривается распространение телемедицины как способа дистанционного медицинского обслуживания на основе информационных и коммуникационных технологий (ИКТ) [4].

Согласно приказу МЗ РФ №344, РАМН №76 от 27.08.2001 «Об утверждении Концепции развития телемедицинских технологий в Российской Федерации и плана ее реализации»⁷, важнейшей задачей здравоохранения цивилизованного государства, способствующей

стабильности общества, является обеспечение права гражданина на медицинское обслуживание независимо от его социального положения и места жительства. Таким образом, развитие телемедицины позволит решить важнейшую проблему российского здравоохранения: обеспечение медицинской помощью населения на всей территории нашей страны с учетом существующего неравномерного распределения населения и сосредоточенности ведущих специалистов в крупных городах.

В 2010 г. ВОЗ определила четыре характерных принципа телемедицины [WHO 2010]: предоставление клинической поддержки, преодоление географических барьеров и установление связи между пользователями, физически находившимися на удалении друг от друга, использование различных видов ИКТ, улучшение здоровья населения⁸.

Кроме того, по срокам передачи информации и взаимодействия между участвующими в процессе лицами ВОЗ разделяет телемедицину на 2 типа: синхронную и асинхронную⁹. Асинхронная телемедицина использует обмен предварительно записанными данными между двумя или более лицами в разное время. Примером асинхронной телемедицины может служить отправка врачу-эксперту посредством электронной почты клинического случая, после чего врач отправляет обратно свое мнение по поводу диагноза, оптимальной терапии и ЗОЖ. Синхронная телемедицина подразумевает режим реального времени и требует одномоментного присутствия участников процесса, например при проведении видеоконференций, общении по телефону или с использованием сети Интернет. И в синхронной, и в асинхронной телемедицине информация может передаваться в различных формах: в виде текста, аудио, видео или изображения [5].

Отдельно можно выделить удаленный мониторинг – форму телемедицины, предполагающую удаленное наблюдение медицинскими работниками за состоянием пациента с помощью различных технических устройств. Полученные в ходе мониторинга данные собираются дистанционно и передаются в медицинское учреждение для последующего анализа и интерпретации [2, 6]. Удаленный мониторинг используется для динамического наблюдения за пациентами с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом, бронхиальной астмой, а также для наблюдения за пациентами в домашних условиях¹⁰.

С помощью телемедицины возможно достижение следующих целей¹¹:

■ доступность качественной медицинской помощи для всего населения Российской Федерации независимо от места жительства и социального положения конкретного гражданина;

⁴ Американская ассоциация телемедицины: официальный сайт. Available at: <https://www.americantelemed.org> (дата обращения 01.03.2020).

⁵ О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья. Федеральный закон РФ от 29.07.2017 №242-ФЗ. Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_221184/ (дата обращения 09.04.2020).

⁶ Alsop D. Doctor rescued from Antarctica in 1999 dies at 57. CNN2009. Available at: <http://www.cnn.com/2009/HEALTH/06/23/obit.jerri.nielsen/index.html>.

⁷ Об утверждении Концепции развития телемедицинских технологий в Российской Федерации и плана ее реализации. Приказ Минздрава РФ №344, РАМН №76 от 27.08.2001. Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_98525 (дата обращения 09.04.2020).

⁸ Всемирная организация здравоохранения. Доклад о результатах второго глобального обследования в области электронного здравоохранения. 2012 г. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44497/9789244564141_rus.pdf.

⁹ Там же.

¹⁰ Американская ассоциация телемедицины: официальный сайт. Available at: <https://www.americantelemed.org> (дата обращения 01.03.2020).

¹¹ Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ: официальный сайт. Режим доступа: <https://old.mednet.ru/images/stories/files/telemed/Deklaraciya.pdf> (дата обращения 09.04.2020).

- полноценная интеграция превентивной медицины в систему оказания медицинской помощи;
- создание рабочих мест для медицинского и технического персонала;
- оптимизация затрат на здравоохранение за счет снижения числа врачебных ошибок и своевременной профилактики хронических неинфекционных заболеваний;
- дистанционный процесс переподготовки медицинских кадров;
- персонифицированный подход.

Что касается правовой стороны вопроса, то предпосылки к развитию в стране телемедицины появились еще в 2001 г. с упомянутого выше приказа МЗ РФ №344, РАМН №76 от 27.08.2001 «Об утверждении Концепции развития телемедицинских технологий в Российской Федерации и плана ее реализации». Согласно документу, стратегически важной задачей в условиях реформирования здравоохранения являлась организация взаимодействия лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) со специализированными учреждениями здравоохранения путем дистанционного оказания высококвалифицированной помощи населению, используя современные информационно-телекоммуникационные технологии и интеллектуальный потенциал лучших клиник в условиях сокращения коечного фонда при одновременном ускорении лечебно-диагностического процесса¹².

Позднее, в 2017 г., вступил в силу Федеральный закон №242 от 29.07.2017 «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья»¹³. Новый закон предусматривает значительное расширение возможности использования информационных технологий в системе здравоохранения. Кроме того, так называемый закон о телемедицине формирует правовое поле для дистанционного оказания медицинской помощи и выписки электронных рецептов.

Согласно статье 36.2 Федерального закона РФ №323 «Об основах охраны здоровья граждан» от 21.11.2011¹⁴:

1. Медицинская помощь с применением телемедицинских технологий организуется и оказывается в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, а также в соответствии с порядками оказания медицинской помощи и с учетом стандартов медицинской помощи (в редакции Федерального закона РФ от 25.12.2018 №489-ФЗ).
2. Консультации пациента или его законного представителя медицинским работником с применением телемедицинских технологий осуществляются в целях:
 - профилактики, сбора, анализа жалоб пациента и данных анамнеза, оценки эффективности лечебно-диагно-

стических мероприятий, медицинского наблюдения за состоянием здоровья пациента;

- принятия решения о необходимости проведения очного приема (осмотра, консультации).

3. При проведении консультаций с применением телемедицинских технологий лечащим врачом может осуществляться коррекция ранее назначенного лечения при условии установления им диагноза и назначения лечения на очном приеме (осмотре, консультации).
4. Дистанционное наблюдение за состоянием здоровья пациента назначается лечащим врачом после очного приема (осмотра, консультации). Дистанционное наблюдение осуществляется на основании данных о пациенте, зарегистрированных с применением медицинских изделий, предназначенных для мониторинга состояния организма человека, и (или) на основании данных, внесенных в единую государственную информационную систему в сфере здравоохранения, или государственную информационную систему в сфере здравоохранения субъекта Российской Федерации, или медицинскую информационную систему, или информационные системы, указанные в ч. 5 ст. 91 настоящего Федерального закона.
5. Применение телемедицинских технологий при оказании медицинской помощи осуществляется с соблюдением требований, установленных законодательством Российской Федерации в области персональных данных, и врачебной тайны.
6. В целях идентификации и аутентификации участников дистанционного взаимодействия при оказании медицинской помощи с применением телемедицинских технологий используется единая система идентификации и аутентификации.
7. Документирование информации об оказании медицинской помощи пациенту с применением телемедицинских технологий, включая внесение сведений в его медицинскую документацию, осуществляется с использованием усиленной квалифицированной электронной подписи медицинского работника.

В октябре 2017 г. Росстандартом утвержден ГОСТ Р 57757-2017 «Дистанционная оценка параметров функций, жизненно важных для человека». Таким образом, согласно новому стандарту, были унифицированы требования к технологиям и процессам дистанционного скрининга, их передаче и оценке медицинским персоналом. Также в ГОСТе содержатся требования к пользователям, необходимому оборудованию, программному обеспечению и технологиям в системе дистанционного взаимодействия¹⁵.

В 2018 г. 37% граждан страны обращались за медицинской помощью посредством дистанционных программ. При этом наименьший интерес к телемедицине продемонстрировали жители Санкт-Петербурга и Ленинградской области – 9 и 1% соответственно. Такая

¹² Об утверждении Концепции развития телемедицинских технологий в Российской Федерации и плана ее реализации. Приказ Минздрава РФ №344, РАМН №76 от 27.08.2001. Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_98525 (дата обращения 09.04.2020).

¹³ О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья. Федеральный закон РФ от 29.07.2017 №242-ФЗ. Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_221184 (дата обращения 09.04.2020).

¹⁴ Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации. Федеральный закон РФ от 21.11.2011 №323-ФЗ. Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895 (дата обращения 09.04.2020).

¹⁵ ГОСТ Р 57757-2017 Дистанционная оценка параметров функций жизненно важных для жизнедеятельности человека. Общие требования (2018). М.: Стандартинформ; 2017. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200157018>.

тенденция может быть связана с высоким уровнем жизни, доступностью качественной медицинской помощи, в том числе развитой системы коммерческого здравоохранения, а также высоким процентом людей старшего возраста, которые выбирают традиционные методы медицинской помощи. Согласно описанным данным, в 41% случаев после дистанционного обращения за медицинской помощью последующая очная консультация не потребовалась, 20% обратившихся повторно записывались к тому же специалисту, а в 30% случаев пациенты сразу направлялись к узкопрофильному специалисту без повторной консультации терапевта¹⁶.

Таким образом, внедрение телемедицины позволит снизить издержки здравоохранения [7, 8]. Сокращение расходов здравоохранения будет достигнуто за счет снижения расходов на госпитализацию, транспортировку пациентов, косвенных затрат, связанных с отъездом из дома или места работы [9]. Согласно опубликованным результатам наблюдения за группой пациентов в Нижегородской области, телемедицинские технологии позволили сократить издержки в изучаемой группе на 5,9%. Экономия обеспечивалась за счет сокращения числа дней лечения в стационаре¹⁷.

В общей сложности по результатам нескольких отечественных и иностранных исследований продемонстрировано снижение затрат при использовании телемедицины в сравнении с традиционными методами, при этом экономия составила от 2 до 73%¹⁸ [7]. В РФ оказывать телемедицинские услуги могут специалисты, включенные в Федеральный регистр медицинских работников, при этом организация, в которой консультируют врачи, должна быть занесена в Федеральный реестр. Врачи могут получать данные о пациенте из Единой базы медицинских данных (ЕМИАС) и Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ). Используя вышеперечисленные базы данных, специалисты из столичных медицинских центров могут взаимодействовать с региональными врачами, консультировать и давать квалифицированные заключения.

Таким образом, телемедицинские консультации «врач – врач» позволят повысить качество оказываемых услуг путем привлечения более опытных или узкопрофильных специалистов. Электронное взаимодействие между врачом и пациентом (врач – пациент) даст возможность проводить первичные медицинские консультации для установления диагноза, назначения плана обследования и лечения, получать мнение другого специалиста для оценки ранее полученного заключения, а также дистанционно контролировать результаты терапии после очной консультации.

На сегодняшний день наибольшие сложности возникают при взаимодействии «врач – пациент». Во-первых, это невозможность контроля за достоверностью предоставленных пациентом данных, во-вторых, необходимость получения врачом электронной подписи, а для пациента – аутентификации на портале государственных услуг. Однако, несмотря на существующие трудности, электронное взаимодействие между врачами и пациентами имеет свои несомненные плюсы: возможность получать высококвалифицированную помощь на всей территории страны, привлекать других специалистов для анализа правильности рекомендованного плана обследования и лечения, а также отправлять данные о состоянии своего здоровья в медицинские организации посредством личного кабинета и медицинских приложений [10].

Сегодня можно смело говорить о том, что тенденции развития профилактических обследований, по крайней мере первого этапа, основной задачей которого является формирование групп риска по различным ХНИЗ, должны быть направлены на разработку дистанционных методов контроля состояния человека. Так, сложившаяся в мире ситуация с пандемией COVID-19 резко усиливает эти тенденции и заставляет по-новому взглянуть и переосмыслить организацию работы с пациентом [11].

В перспективе для более качественного оказания дистанционной медицинской помощи населению необходимо развитие инфраструктуры, запуск медицинских приложений, отслеживающих основные показатели состояния пациента, анализируя которые лечащий врач сможет корректировать терапию, и привлечение к процессу страховых компаний¹⁹ [12, 13].

Таким образом, в России созданы все предпосылки для появления собственных разработок с использованием телемедицинских технологий [14]. Однако среди известных программ, наряду с их несомненными плюсами, такими как доступность для населения, возможность дистанционного обследования, относительно низкая стоимость скрининга, есть и минусы: отсутствие итоговых аналитических документов, охват одной или нескольких систем, необходимость очного визита к врачу для расчета рисков и определения дальнейшей тактики ведения пациента.

Опираясь на опыт отечественных и иностранных коллег, мы разработали собственный вариант телемедицинского анкетного скрининга здоровья взрослого населения. Новизна нашей разработки заключается в создании оригинальных тестов/вопросов, алгоритмов сравнения и анализа результатов, модели оценки возникновения рисков по симптомам с использованием теоретических знаний, практического опыта и современных рекомендаций.

За последние полтора года авторами проведена большая работа по созданию телемедицинской системы анкетного скрининга, методологии отбора и ранжирова-

¹⁶ Дмитриева А. Эксперты: телемедицина требует развития инфраструктуры в сельской местности и внедрения мобильного приложения для взаимодействия между врачами и пациентами. 2019. Режим доступа: <http://www.garant.ru/article/1261440/>.

¹⁷ Леванов В.М. Научное обоснование использования электронных технологий в условиях модернизации здравоохранения на региональном уровне: дис. ... д-ра мед. наук: 14.02.03. М.; 2013. Режим доступа: <http://medical-diss.com/medicina/nauchnoe-obosnovanie-ispolzovaniya-elektronnyh-tehnologiy-v-usloviyah-modernizatsii-zdravoohraneniya-na-regionalnom-urovne>.

¹⁸ Там же.

¹⁹ Дмитриева А. Эксперты: телемедицина требует развития инфраструктуры в сельской местности и внедрения мобильного приложения для взаимодействия между врачами и пациентами. 2019. Режим доступа: <http://www.garant.ru/article/1261440/>.

ния вопросов, обладающих наибольшей информативностью, простотой и доступностью констатации с учетом комплексного подхода.

Исследование проведено на кафедре внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова на основе разработанного нами медицинского обеспечения телемедицинской платформы. В исследовании приняли участие 139 человек: 97 женщин и 42 мужчины, средний возраст обследуемых составил $65 \pm 13,8$ лет.

В качестве оценки рисков здоровья в телемедицинской системе нами была использована не нозологическая единица, а профиль патологии, в котором набор аналитических признаков, данные объективного обследования и жалобы были сортированы по группам. Для проведения многопрофильного комплексного анкетного скрининга здоровья были сформулированы 198 вопросов, которые были структурированы по 5 профилям патологии: кардиология, эндокринология, гастроэнтерология, пульмонология и онкология. Выбор данных профилей патологии неслучаен – со второй половины XX в. основными причинами смерти стали хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ): болезни системы кровообращения (БСК), хронические бронхологические, онкологические заболевания и сахарный диабет. В Российской Федерации ежегодно около 75% всех смертей приходится на хронические неинфекционные заболевания, при этом особенно высокая смертность наблюдается среди лиц трудоспособного возраста [15, с. 5–6]. Кроме того, за последние годы увеличилась распространенность болезней органов пищеварения [16].

Все объективно констатируемые признаки каждого профиля оценивались по степени их выраженности или достоверности наличия. Минимальные отклонения принимались за раннее выявление патологии или низкий риск в тех случаях, когда оно сочетается с какими-либо жалобами или особенностями развития, отмеченными в анкете. Кроме выделения степени выраженности, программа предусматривает отнесение симптома или признака к патологии нескольких систем, так как они могут проявляться зачастую при поражении разных органов, в связи с чем расчет спектра рисков заболевания проводится системой по всем пяти профилям. В свою очередь, система настроена на границу между группой риска и патологией, оцененной в 50 баллов, а диапазон группы риска сосредоточен в промежутке от 20 до 50 баллов. Расчет рисков проводится методом решающих правил, а в качестве средства описания используется теория нечетких множеств. Характерными особенностями используемого математического аппарата являются, с одной стороны, возможность формализовать представления о степени выраженности того или иного признака, а с другой стороны, адекватность медицинской логике.

При помощи разработанной технологии было установлено, что у 33,8% обследуемых диагностирован низкий риск сердечно-сосудистых заболеваний, у 41,7% – средний риск, у 24,5% – высокий риск. При анализе

ответов на вопросы гастроэнтерологического профиля у 33,1% определялся низкий риск заболеваний ЖКТ, у 46,8% – средний риск и у 20,1% – высокий риск. У 46,7% обследуемых зафиксирован низкий риск по профилю «Пульмонология», у 40,3% – средний и у 13% – высокий риск. У 6,5% проанкетированных диагностирован низкий риск по профилю «Эндокринология», у 23,7% – средний риск, у 69,8% – высокий риск, однако данный профиль требует доработки в связи с неспецифичностью эндокринологических жалоб. Низкий риск развития онкологических заболеваний имеют 18% обследуемых, 32,4% – средний риск, у 49,6%, согласно данным анкет, диагностирован высокий риск опухолевых заболеваний, что требует повышенной онкологической настороженности в данной группе обследуемых. Средний балл обследуемых по кардиологическому профилю составил 517, по гастроэнтерологическому – 440, 439 баллов – среднее значение по профилю «Пульмонология», 495 баллов – по профилю «Эндокринология» и 533 балла – среднее значение в профиле «Онкология». У 12 обследуемых (8,6%) выявлен высокий риск по всем 5 профилям патологии. И лишь у 7 (5%) обследуемых диагностирован низкий риск по всем профилям патологии.

Программа проанализировала полученные данные и предложила соответствующие рекомендации. Так, при низком риске развития заболеваний по всем 5 профилям патологии рекомендовано соблюдение правил здорового образа жизни, включающих в себя принципы правильного питания, контроль массы тела, адекватную физическую нагрузку, отказ от вредных привычек и прохождение диспансеризации согласно установленным срокам. Для среднего риска развития заболеваний, в зависимости от профиля патологии, кроме приверженности к здоровому образу жизни, рекомендован ежедневный контроль артериального давления, а также определен набор необходимых лабораторных и инструментальных обследований, вакцинопрофилактика. Для высокого риска патологий к уже упомянутым назначениям программа рекомендует очную консультацию врача для определения дальнейшей тактики обследования и лечения такого пациента, а также диспансерное наблюдение у соответствующего специалиста по месту жительства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, разработанная нами программа позволяет определять степень существующего риска здоровью по конкретным профилям (кардиология, гастроэнтерология, пульмонология, эндокринология, онкология), формировать итоговое заключение и рекомендации по здоровому образу жизни, дальнейшему обследованию, лечению и профилактике хронических заболеваний.

Инновационность разработки заключается в собственной методологии отбора и ранжирования клинических симптомов и признаков заболеваний с учетом степени их выраженности и достоверности. Выделенные симптомы и признаки заболеваний формируют не нозо-

логическую единицу, а профиль патологии, в связи с чем обладают наибольшей информативностью, доступностью констатации и охватывают все основные системы организма. Кроме того, разработан оригинальный кейс итоговых документов с рекомендациями по модификации образа жизни.

Преимущества разработки заключаются в гибкости решающих правил, адекватном мнении врача-эксперта, удобстве и понятности представления итоговых результатов, формировании заключений по необходимому дообследованию и рекомендаций по приверженности к здоровому образу жизни, персонализированному подходу, мобильности, отсутствию привязки к времени и месту, наличию обратной связи «врач – пациент». Кроме того, разработка позволяет сократить время приема пациента в амбулаторном звене на 20% при использовании про-

граммы в условиях учреждений первичной медико-санитарной помощи.

Конечными потребителями программного обеспечения могут быть государственные лечебно-профилактические учреждения, в том числе в рамках проекта «Бережливая поликлиника», «Арктический доктор», «Земский доктор», центры и кабинеты профилактики, а также частные лица и медицинские центры. Подобный широкий круг потребителей обусловлен современными реалиями цифрового здравоохранения и отвечает вызовам сложившейся ситуации с неинфекционной, инфекционной заболеваемостью, в том числе в условиях всеобщего карантина [17].



Поступила / Received: 06.05.2020

Поступила после рецензирования / Revised: 22.05.2020

Принята в печать / Accepted: 10.06.2020

Список литературы

- Kim J., Alanazi H., Daim T. Prospects for Telemedicine Adoption: Prognostic Modeling as Exemplified by Rural Areas of USA. *Foresight and STI Governance*. 2015;9(4):32–41. Available at: <https://foresight-journal.hse.ru/en/2015-9-4/168518790.html>.
- Nelson R. Telemedicine and Telehealth: The Potential to Improve Rural Access to Care. *Am J Nurs*. 2017;117(6):17–18. doi: 10.1097/01.NAJ.0000520244.60138.1c.
- Hurst E.J. Evolutions in telemedicine: from smoke signals to mobile health solutions. *J Hosp Librariansh*. 2016;16(2):174–185. doi: 10.1080/15323269.2016.1150750.
- Drake T.M., Ritchie J.E. The Surgeon Will Skype You Now: Advancements in E-clinic. *Ann of Surgery*. 2016;263(4):636–637. doi: 10.1097/sla.0000000000001505.
- Rao B., Lombardi A. 2nd. Telemedicine: current status in developed and developing countries. *J Drugs Dermatol*. 2009;8(4):371–375. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19363855>.
- Weinstein R.S., Krupinski E.A., Doarn C.R. Clinical examination component of telemedicine, telehealth, mhealth, and connected health medical practices. *Med Clin North Am*. 2018;102(3):533–544. doi: 10.1016/j.mcna.2018.01.002.
- Bongiovanni-Delarozière I., Le Goff-Pronost M. Economic evaluation methods applied to telemedicine: From a literature review to a standardized framework. *European Research in Telemedicine*. 2017;6(3–4):117–135. doi: 10.1016/j.eurtel.2017.08.002.
- de la Torre-Díez I., López-Coronado M., Vaca C., Aguado J.S., de Castro C. Cost-utility and cost-effectiveness studies of telemedicine, electronic, and mobile health systems in the literature: a systematic review. *Telemed J E Health*. 2015;21(2):81–85. doi: 10.1089/tmj.2014.0053.
- Dowie R., Mistry H., Rigby M., Young T.A., Weather-burn G., Rowlinson G., Franklin R.C.G. A pediatric telecardiology service for district hospitals in south-east England: an observational study. *Arch Dis Child*. 2009;94(4):273–277. doi: 10.1136/adc.2008.138495.
- Zaitseva N.A., Shiryaeva A.S. Телемедицина в современной системе здравоохранения. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2016;6(1):58. Режим доступа: <https://medconfer.com/node/5613>.
- Smith W.R., Atala A.J., Terlecki R.P., Kelly E.E., Matthews C.A. Implementation Guide for Rapid Integration of an Outpatient Telemedicine Program during the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Surg*. 2020;231(2):216–222.e2. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.04.030.
- Владимирский А.В., Шадеркин И.А. Телемедицина в системе ОМС: перспектива или реальность. *Здравоохранение*. 2015;(11):64–73. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24502358>.
- Болдырев Б.М. Телемедицина в страховании. *Страховое дело*. 2017;6(291):35–45. Режим доступа: <http://anki.info/lib/1/205/1819>.
- Баранов А.А., Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С. Телемедицина – перспективы и трудности перед новым этапом развития. *Педиатрическая фармакология*. 2013;10(3):6–11. doi: 10.15690/pf.v10i3.691.
- Арутюнов Г.П., Биличенко Т.Н., Бубнова М.Г., Ипатов П.В., Калинина А.М., Каприн А.Д. и др. *Профилактика хронических неинфекционных заболеваний. Рекомендации*. М., 2013. 128 с. Режим доступа: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/prevent.pdf>.
- Денисова Т.П., Шульдяков В.А., Тюльяева Л.А., Черненко Ю.В., Алипова Л.Н., Саджая Л.А. Мониторинг распространенности заболеваний внутренних органов на примере патологии пищеварительной системы. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011;7(4):772–776. Режим доступа: http://ssmj.ru/system/files/201104_772-776.pdf.
- Siddiqui J., Herchline T., Kahlon S., Moyer K.J., Scott J.D., Wood B.R., Young J. Infectious Diseases Society of America Position Statement on Telehealth and Telemedicine as Applied to the Practice of Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;64(3):237–242. doi: 10.1093/cid/ciw773.

References

- Kim J., Alanazi H., Daim T. Prospects for Telemedicine Adoption: Prognostic Modeling as Exemplified by Rural Areas of USA. *Foresight and STI Governance*. 2015;9(4):32–41. Available at: <https://foresight-journal.hse.ru/en/2015-9-4/168518790.html>.
- Nelson R. Telemedicine and Telehealth: The Potential to Improve Rural Access to Care. *Am J Nurs*. 2017;117(6):17–18. doi: 10.1097/01.NAJ.0000520244.60138.1c.
- Hurst E.J. Evolutions in telemedicine: from smoke signals to mobile health solutions. *J Hosp Librariansh*. 2016;16(2):174–185. doi: 10.1080/15323269.2016.1150750.
- Drake T.M., Ritchie J.E. The Surgeon Will Skype You Now: Advancements in E-clinic. *Ann of Surgery*. 2016;263(4):636–637. doi: 10.1097/sla.0000000000001505.
- Rao B., Lombardi A. 2nd. Telemedicine: current status in developed and developing countries. *J Drugs Dermatol*. 2009;8(4):371–375. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19363855>.
- Weinstein R.S., Krupinski E.A., Doarn C.R. Clinical examination component of telemedicine, telehealth, mhealth, and connected health medical practices. *Med Clin North Am*. 2018;102(3):533–544. doi: 10.1016/j.mcna.2018.01.002.
- Bongiovanni-Delarozière I., Le Goff-Pronost M. Economic evaluation methods applied to telemedicine: From a literature review to a standardized framework. *European Research in Telemedicine*. 2017;6(3–4):117–135. doi: 10.1016/j.eurtel.2017.08.002.
- de la Torre-Díez I., López-Coronado M., Vaca C., Aguado J.S., de Castro C. Cost-utility and cost-effectiveness studies of telemedicine, electronic, and mobile health systems in the literature: a systematic review. *Telemed J E Health*. 2015;21(2):81–85. doi: 10.1089/tmj.2014.0053.
- Dowie R., Mistry H., Rigby M., Young T.A., Weather-burn G., Rowlinson G., Franklin R.C.G. A pediatric telecardiology service for district hospitals in south-east England: an observational study. *Arch Dis Child*. 2009;94(4):273–277. doi: 10.1136/adc.2008.138495.
- Zaitseva N.A., Shiryaeva A.S. Telemedicine in the modern healthcare system. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy = Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2016;6(1):58. (In Russ.) Available at: <https://medconfer.com/node/5613>.
- Smith W.R., Atala A.J., Terlecki R.P., Kelly E.E., Matthews C.A. Implementation Guide for Rapid Integration of an Outpatient Telemedicine Program during the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Surg*. 2020;231(2):216–222.e2. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.04.030.
- Vladimirskiy A.V., Shaderkin I.A. Telemedicine in the compulsory health insurance system: perspective or reality. *Zdravookhranenie = Public Health Service*. 2015;(11):64–73. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24502358>.

13. Boldyrev B.M. Telemedicine in insurance. *Strakhovoe delo = Insurance Business*. 2017;6(291):35–45. (In Russ.) Available at: <http://ankilinfo/lib/1/205/1819/>
14. Baranov A.A., Vishneva E.A., Namazova-Baranova L.S. Telemedicine – prospects and difficulties before a new development stage. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2013;10(3):6–11. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v10i3.691.
15. Arutyunov G.P., Bilichenko T.N., Bubnova M.G., Ipatov P.V., Kalinina A.M., Kaprin A.D. et al. *Prevention of chronic non-communicable diseases. Recommendations*. Moscow, 2013. 128 p. (In Russ.) Available at: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/prevent.pdf>
16. Denisova T.P., Shuldyakov V.A., Tyulyaeva L.A., Chernenkov Yu.V., Alipova L.N., Sadzhaya L.A. Monitoring of internal diseases dissemination (digestive disorders). *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2011;7(4):772–776. (In Russ.) Available at: http://ssmj.ru/system/files/201104_772-776.pdf.
17. Siddiqui J., Herchline T., Kahlon S., Moyer K.J., Scott J.D., Wood B.R., Young J. Infectious Diseases Society of America Position Statement on Telehealth and Telemedicine as Applied to the Practice of Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;64(3):237–242. doi: 10.1093/cid/ciw773.

Информация об авторах:

Селиверстов Павел Васильевич, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

Бакаева Софья Рафаэлевна, клинический ординатор кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: sshaidullina@yandex.ru

Шапалов Валентин Викторович, д.техн.н., профессор, профессор кафедры биотехнических систем, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 5; e-mail: valshapovalov@mail.ru

Information about the authors:

Pavel V. Seliverstov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

Sofia R. Bakayeva, resident physician of the Department of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; e-mail: sshaidullina@yandex.ru

Valentin V. Shapovalov, Dr. of Sci. (Tech.), Professor, Professor of the Department of biotechnical systems, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "St Petersburg Electrotechnical University "LETI" of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; 5, Prof. Popov, St Petersburg, 197376, Russia; e-mail: valshapovalov@mail.ru

Применение методики гепаринокриофракционирования плазменных белков в лечении больных с криоглобулинемиями

Г.Ю. Белинин¹
В.И. Васильев²
Е.Е. Ефремов³

Л.А. Горгидзе⁴✉,
e-mail: lana380@mail.ru
Н.И. Зозуля⁴

Т.Н. Моисеева⁴
Л.С. Аль-Ради⁴
С.А. Васильев⁴

¹ Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; 129128, Россия, Москва, ул. Будаевская, д. 2

² Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

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

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44

Резюме

Введение. В настоящее время термин «криоглобулинемия» используется при выявлении in vitro в сыворотке крови иммуноглобулинов, которые выпадают в осадок при температуре ниже 37 °С; in vivo они образуют иммунные комплексы, способные откладываться в мелких сосудах и активировать систему комплемента с развитием лейкоцитоцластического васкулита. Криоглобулинемии могут развиваться при различных лимфопролиферативных, аутоиммунных и инфекционных заболеваниях.

Цель исследования. Отработка методики криофракционирования плазменных белков (селективного плазмафереза с применением гепарина в качестве стимулятора опсонической активности фибронектина и очищенной аутоплазмы для возмещения удаленного объема), оценка эффективности и переносимости отработываемой методики в лечении больных с криоглобулинемиями.

Материалы и методы. Было пролечено 159 больных (120 женщин и 39 мужчин в возрасте от 21 до 83 лет).

Результаты исследования. Методика гепаринокриофракционирования является высокоэффективной методикой экстракорпорального очищения крови, позволяющей избирательно удалять из плазмы крови больных такие патологические компоненты, как криоглобулины (до 100% от исходного содержания), адгезивные белки (до 84% от исходного содержания), фибронектиновые и иммунные комплексы (до 7% от исходного содержания). Удаётся значительно и достоверно снизить уровень криоглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов, неспецифических маркеров воспаления, суточной протеинурии, а также нормализовать исходно сниженную концентрацию компонентов комплемента и гемоглобина в крови больных с криоглобулинемиями до и после проведения процедуры криофракционирования. Очищенная предложенным методом аутоплазма представляет собой раствор альбумина и нормальных иммуноглобулинов, что позволяет использовать ее для плазмозамещения при проведении курса процедур криофракционирования, в среднем 7 процедур с интервалом 1–2 дня.

Заключение. Методику криофракционирования с использованием гепарина и очищенной аутоплазмы можно и нужно широко применять в составе комплексного лечения больных с криоглобулинемиями. Проведение 6–7 сеансов криофракционирования плазмы позволяет эффективно и избирательно убирать криоглобулины из плазмы крови. Применение очищенной аутоплазмы позволяет избегать использования препаратов крови при плазмаферезе. Предложенная методика позволяет значительно улучшить эффективность и переносимость проводимой медикаментозной терапии и увеличить продолжительность ремиссии заболевания.

Ключевые слова: криоглобулинемии, плазмаферез, криоаферез, криофракционирование, гепаринокриофракционирование, плазменные белки

Для цитирования: Белинин Г.Ю., Васильев В.И., Ефремов Е.Е., Горгидзе Л.А., Зозуля Н.И., Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Васильев С.А. Применение методики гепаринокриофракционирования плазменных белков в лечении больных с криоглобулинемиями. *Медицинский совет.* 2020;(11):210–218. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-210-218.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Application of plasma proteins cryoheparinoprecipitation method in the treatment of patients with cryoglobulinemia

Gennadij Ju. Belinin¹
Vladimir I. Vasiliev²
Eugene E. Efremov³

Lana A. Gorgidze⁴✉,
e-mail: lana380@mail.ru
Nadezhda I. Zozulya⁴

Tatiana N. Moiseeva⁴
Liubov S. Al-Radi⁴
Sergey A. Vasiliev⁴

¹ RZD-Medicine Central Clinical Hospital; 2, Budayskaya St., Moscow, 129128, Russia

² V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia

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

⁴ National Research Center for Hematology; 44, Novy Zykovsky proezd, Moscow, 126167, Russia

Abstract

Introduction. The term “cryoglobulinemia” is currently used to identify immunoglobulins in vitro in the blood serum that precipitate at temperatures below 37 °C; in vivo they form immune complexes that can be deposited in small vessels and activate the

complement system with the development of leukocytoclastic vasculitis. Cryoglobulinemia may develop in various lymphoproliferative, autoimmune and infectious diseases.

Aim of study. To develop the technique of plasma proteins cryofraction (selective plasmapheresis with the use of heparin as a stimulant of fibronectin opsonic activity and purified autoplasm to compensate for the removed volume), to evaluate the effectiveness and tolerability of the developed technique in the treatment of patients with cryoglobulinemia.

Materials and methods. 159 patients were treated (120 women and 39 men aged 21 to 83 years).

Research results. Heparinocryofraction technique is a highly effective method of extracorporeal blood purification, which allows to selectively remove from the patients' plasma such pathological components as cryoglobulins (up to 100% of the initial content), adhesive proteins (up to 84% of the initial content), fibronectin and immune complexes (up to 7% of the initial content). It is possible to reduce significantly and reliably the level of cryoglobulins, circulating immune complexes, non-specific markers of inflammation, daily proteinuria, as well as to normalize the initially reduced concentration of complement components and hemoglobin in the blood of patients with cryoglobulinemia before and after the procedure of cryofractionation. Purified by the proposed method autoplasm is a solution of albumin and normal immunoglobulins, which allows to use it for plasma substitution during a course of cryofractionation procedures, on average 7 procedures with an interval of 1–2 days.

Conclusion. The technique of cryofractionation using heparin and purified autoplasm can and should be widely used in the complex treatment of patients with cryoglobulinemia. Carrying out 6–7 sessions of plasma cryofractionation allows to remove cryoglobulins from plasma effectively and selectively. Application of purified autoplasm allows to avoid using of blood preparations in plasmapheresis. The proposed method allows to significantly improve the efficiency and tolerance of medication therapy and increase the duration of disease remission.

Keywords: cryoglobulinemia, plasmapheresis, cryoapheresis, cryofractionation, heparinocryofractionation, plasma proteins

For citation: Belinin G.Ju., Vasiliev V.I., Efremov E.E., Gorgidze L.A., Zozulya N.I., Moiseeva T.N., Al-Radi L.S., Vasiliev S.A. Application of plasma proteins cryoheparinoprecipitation method in the treatment of patients with cryoglobulinemia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(11):210–218. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-210-218.

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

ВВЕДЕНИЕ

Криоглобулинемии (КГ) на сегодняшний день являются одной из актуальных проблем клинической иммунологии, которая рассматривается на стыке таких разделов медицинской науки, как ревматология, трансфузиология, гематология и вирусология. КГ часто выявляются при заболеваниях аутоиммунной природы (синдроме Шегрена, ревматоидном артрите, системной красной волчанке, аутоиммунной гемолитической анемии и др.), гемобластозах (множественной миеломе, макроглобулинемии Вальденстрема, хронических лейкозах, лимфомах и др.), вирусных и бактериальных инфекциях (гепатитах В и С, хламидиозах и др.) [1, с. 5; 2, с. 4; 3, с. 64]. Выделяют три типа КГ: 1-й тип (10–15% случаев) – выявляются моноклональные иммуноглобулины (IgG, IgM, IgA), не обладающие активностью ревматоидного фактора; данный тип связан с такими заболеваниями, как множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, хронический лимфолейкоз, В-клеточные лимфомы. Второй и третий типы КГ объединяют под названием «смешанная КГ». Второй тип (50–60% больных) – обнаруживаются моноклональные иммуноглобулины (чаще IgM), обладающие свойствами ревматоидного фактора, и поликлональный IgG; данный тип связан как с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ), так и аутоиммунными и инфекционными состояниями (хронический гепатит С, реже В). Третий тип смешанной КГ (30–40% пациентов) – выявляют поликлональные IgM, IgG и C1q – субкомпонент комплемента. Этот тип КГ связан с аутоиммунными, лимфопролиферативными и инфекционными заболеваниями. Соотношение больных с КГ среди женщин и мужчин составляет 3:1 [4, с. 4].

Несмотря на то что количество больных с КГ с каждым годом увеличивается, активность ученых в исследовании

структуры криоглобулинов, проблем патогенеза и лечения КГ возрастает, многие вопросы остаются нерешенными. Например, не установлена четкая причинно-следственная связь увеличения концентрации криоглобулинов в крови, приобретения ими патологических свойств, приводящих к повреждению стенки сосудов и, следовательно, к проявлению клинической симптоматики заболевания [5, с. 32; 6, с. 2510].

Известно, что криоглобулины в небольшом количестве присутствуют в крови здоровых людей. Следовательно, можно предположить, что их выработка является нормальным физиологическим звеном в процессе иммунного ответа. Увеличение концентрации криоглобулинов может являться следствием как усиленной их выработки, так и нарушенной элиминации [1, с. 9]. Однако, несмотря на современное понимание этих проблем, они до настоящего времени остаются малоизученными.

В результате физико-химических исследований особенностей криоглобулинов было установлено, что они представляют собой весьма вариабельную группу Ig с индивидуальными особенностями строения и растворимости. Объединяет их только то, что при температуре ниже +37 °C они начинают образовывать гель либо осадок, который снова растворяется при нагревании его до этого температурного порога. Причем чем выше концентрация криоглобулинов, тем выше температура преципитации этих белков [7, с. 16385; 8, с. 450].

Широкий спектр заболеваний, при которых выявляется КГ, может быть во многом объяснен именно подобной гетерогенностью и вариабельностью как самих криоглобулинов, так и концентрации их в крови больных.

Неизвестно, почему одно и то же заболевание может протекать как с наличием КГ, так и без нее. Однако совершенно четко установлено, что наличие КГ утяжеляет тече-

ние основного заболевания, приводит к более выраженным клиническим проявлениям и является плохим прогностическим признаком [3, с. 63; 9, с. 68; 10, с. 1080].

Применение методов экстракорпорального очищения крови, в частности плазмафереза, позволяет достаточно быстро и существенно снизить уровень циркулирующих криоглобулинов, освободить стенки кровеносных сосудов от фиксированных криоглобулиновых комплексов, улучшить микроциркуляцию и, следовательно, снять остроту патологического процесса, увеличить эффективность проводимой медикаментозной терапии [11, с. 68; 12, с. 407].

Одной из проблем плазмафереза является то, что вместе с патологическими компонентами крови удаляются также и нормальные, обеспечивающие жизненно необходимые физиологические процессы в организме (белки, электролиты). Хотя доказано, что перечисленные компоненты достаточно быстро восстанавливаются и даже повышают свою активность, определить тот порог безопасного удаления их из крови, за которым может начаться катастрофа, довольно затруднительно [13, с. 45; 14, с. 349; 15, с. 866].

Применение для плазмозамещения донорских компонентов крови (свежезамороженной плазмы, альбумина) может ослабить эту проблему, но здесь мы сталкиваемся с опасностями уже самой трансфузии чужеродной плазмы: с передачей гемотрансмиссивных инфекций (гепатитов, ВИЧ, цитомегаловирусов и других вирусных и бактериальных инфекций), с возможными аллергическими реакциями, с проблемами аллоиммунизации, иммуносупрессии, с возможным нарушением микроциркуляции, функции печени, почек и т.д. Да и стоимость лечения в таком случае существенно возрастает.

Интенсивность и длительность проведения лечебного плазмафереза у больных с КГ (а такие больные как раз и нуждаются в достаточно интенсивном и продолжительном применении плазмафереза) сдерживаются наличием исходной гипопроотеинемии, а также исходно скомпрометированной иммунной системы. То есть удалять много плазмы и часто проводить плазмаферезы нельзя, т.к. уровень общего белка и так низкий, а возмещать плазмпотерю донорской плазмой опасно из-за высокого риска осложнений.

Один из вариантов селективного афереза – криоаферез (КА) позволяет избирательно удалить из плазмы патологические компоненты (в данном случае криоглобулины), принимающие участие в патогенезе основного заболевания, а очищенную аутоплазму больного перелить ему обратно. Тем самым появляется возможность проводить интенсивные курсы лечебного плазмафереза без применения донорской плазмы и альбумина, не боясь развития глубокой гипопроотеинемии и связанных с ней осложнений [11, с. 68; 16, с. 2]. В настоящее время известны несколько методик проведения КА: каскадная фильтрация плазмы, криосорбция, гепариновая криопреципитация, гепаринокриофракционирование плазменных белков (ГКФБ) [16, с. 2; 17, с. 120; 18, с. 239].

Целью данной работы является разработка нового метода экстракорпорального очищения крови, позволяющего максимально сохранить в плазме жизненно важные белковые компоненты и электролиты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было пролечено 159 больных с наличием КГ (120 женщин и 39 мужчин) в возрасте от 21 до 83 лет, средний возраст составил $55 \pm 16,7$ года. Из них: 35 – с моноклональной КГ I типа; 94 – со смешанной КГ с моноклональным компонентом II типа; 30 – со смешанной поликлональной КГ III типа. Критериями включения в исследование являлись: наличие КГ, трофических расстройств (эрозии, язвы), микроциркуляторных нарушений, синдрома Рейно, отсутствие ответа на медикаментозную терапию (применение стероидных гормонов, дезагрегантов, антикоагулянтной терапии, моно- и полихимиотерапии). Обязательным критерием проведения процедур КФ было наличие информированного согласия пациента. В контрольную группу входили 129 пациентов (92 женщины и 37 мужчин) в возрасте от 23 до 81 года, средний возраст составил $52 \pm 17,4$ года. Из них: 28 – с моноклональной КГ I типа; 77 – со смешанной КГ с моноклональным компонентом II типа; 24 – со смешанной поликлональной КГ III типа (табл. 1). Критериями включения в контрольную группу являлись: наличие КГ, трофических расстройств (эрозии, язвы), микроциркуляторных нарушений, синдрома Рейно, наличие ответа на медикаментозную терапию (применение стероидных гормонов, дезагрегантов, антикоагулянтной терапии, моно- и полихимиотерапии).

● **Таблица 1.** Распределение больных по нозологическим формам заболеваний и типам КГ

● **Table 1.** Distribution of patients by nosological forms of diseases and types of cryoglobulinemia

Нозологическая форма	Тип КГ			Всего
	I	II	III	
Болезнь Шегрена	-	33	25	58
ЛПЗ ¹	35	30	5	70
Эссенциальная КГ	-	31	-	31
Всего	35	94	30	159

¹ ЛПЗ: крупноклеточная лимфома – 21, множественная миелома – 9, макроглобулинемия Вальденстрема – 22, лимфоцитома селезенки – 18.

Комплексное клиничко-лабораторное обследование больных до и после применения указанной лечебной методики проводилось в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», ЦКБ «РЖД-Медицина», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» МЗ РФ и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ.

Определение концентрации криоглобулинов проводилось методами криопреципитации в капиллярах и лазерной нефелометрии. Для выявления и типирования моноклональных иммуноглобулинов использовалась иммунохимическая диагностика, включающая электрофорез в геле агарозы сыворотки крови и концентрированной мочи с последующей денситометрией электрофореграмм; иммунофиксацию и/или иммуноэлектрофорез с моноспе-

цифическими антисыворотками: анти-*g*, анти-*a*, анти-*m*, анти-*e*, анти-*d*, анти-*k*, анти-*l*; количественное определение поликлональных IgA, IgM, IgG методом радиальной иммунодиффузии [19, с. 214] (ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» МЗ РФ, лаборатория гуморального иммунитета, завлабораторией к.м.н. Е.Ю. Варламова). Определение концентрации плазменного фибронектина, фибриногена, иммунных комплексов проводилось ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ (лаборатория иммунохимии, завлабораторией Е.Е. Ефремов). Концентрацию плазменного фибронектина определяли методом иммуноферментного анализа с использованием меченных пероксидазой аффиноочищенных антител к фибронектину человека [20, с. 104]. Уровень фибриногена определяли методом иммуноферментного анализа и методом Клаусса.

Лабораторные показатели определяли до начала курса ГКФБ, после 3–4-й процедуры и по окончании курса (7 процедур). При лабораторном обследовании определяли также скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и содержание гемоглобина, проводили биохимический анализ крови (ЦРБ).

Контроль лабораторных показателей для оценки стабильности эффекта проводился через 6 и 12 мес. после окончания курса процедур ГКФБ.

Методика ГКФБ осуществляется следующим образом:

Пункцируется локтевая вена и производится эксфузия 500 мл цельной крови в больший отсек стерильного пластикового сдвоенного контейнера типа «Гемакон 500/300», содержащий гемоконсервант «Глюгидир» или CPDA-1, после чего больному начинают капельное внутривенное введение 0,9%-ного раствора натрия хлорида. Контейнер с кровью центрифугируют со скоростью 1 800 об/мин ($g = 1000-1100$) при $+22\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 10 мин (Методика проведения интенсивного лечебного прерывистого плазмафереза. Москва, 1988, утверждена МЗ СССР 18.11.1988). Отцентрифугированную плазму с помощью плазмозекстрактора переводят во второй отсек контейнера «Гемакон 500/300», а эритроцитную массу ресуспендируют 80 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида и возвращают больному, после чего начинают следующую эксфузию цельной крови. В отделенную плазму добавляют гепарин в количестве 3000–5000 Ед/л, после чего гепаринизированную плазму замораживают при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, а затем центрифугируют в замороженном состоянии при температуре $+21-22\text{ }^{\circ}\text{C}$ со скоростью 3 500 об/мин ($g = 4500-5000$) в течение 40–45 мин. Плазма в процессе центрифугирования размораживается и разделяется на различные по удельной плотности фракции с образованием осадка (фракционируется). Супернатант с помощью плазмозекстрактора отделяется от осадка в контейнер «Компопласт 300» и вводится больному для возмещения плазмопотери во время повторного плазмафереза.

За одну процедуру удаляется и обрабатывается в среднем 1,5 л плазмы; объем очищенной аутоплазмы, возвращаемой пациенту, составляет в среднем 1,3 л (86% от удаленного объема). Курс ГКФБ состоит из 7 процедур с интервалом 1–2 дня.

Для оценки нормальности распределения признаков, сравнения групп больных с применением критериев Стьюдента и Манна – Уитни использовали пакет программы Microsoft Excell 2016.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В процессе отработки методики (387 исследований) были определены: оптимальная доза вводимого в плазму стандартного нефракционированного гепарина (3000–5000 Ед/л), скорость (3500 об/мин ($g = 4500-5000$)), температура ($+21-22\text{ }^{\circ}\text{C}$) и время центрифугирования гепаринизированной замороженной плазмы (40–45 мин). Критериями оптимальности служили как визуальное количество и структура осадка, так и степень очищения плазмы. Для этого брали пробы плазмы до и после ее обработки и определяли концентрацию как патологических компонентов (адгезивных белков, иммунных и фибронектиновых комплексов, криоглобулинов), так и нормальных белков (альбумина, иммуноглобулинов).

Проанализировав приведенные в табл. 2 данные, можно сказать, что очищенная методом ГКФБ плазма практически представляет собой раствор аутологичного альбумина с сохраненным высоким уровнем нормальных иммуноглобулинов.

● **Таблица 2.** Степень очистки плазмы крови при применении методики ГКФБ

● **Table 2.** The degree of blood plasma purification after application of plasma proteins cryoheparinoprecipitation method

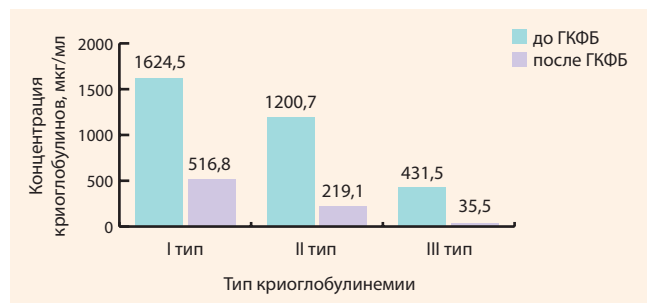
Наименование компонента	Удаляемое количество (в % от исходного содержания)
Фибронектин	84
Фибриноген	38
Фактор Виллебранда	92
Криоглобулины	100
Криофибриноген	100
Альбумин	8
Иммуноглобулины	7

Как показано выше, при использовании метода ГКФБ из обработанной плазмы полностью удаляются криоглобулины. Но как они ведут себя при проведении курса процедур КА в сыворотке крови больных?

Из рис. 1 видно, что исходный повышенный уровень криоглобулинов удается значительно снизить, а при КГ III типа даже практически нормализовать, что сразу же положительно отражается и на общем состоянии больного, и на выраженности клинических симптомов заболевания.

Ведущими клиническими проявлениями у пациентов с КГ были: лихорадка, пурпура, синдром Рейно, суставной синдром, полинейропатия, лимфоаденопатия, язвенно-некротический васкулит, поражение почек, легких, слюнных желез, гепатоспленомегалия. Причем для КГ I типа более характерными являлись язвенно-некротические поражения кожи и синдром Рейно; для II и III типа КГ – лихорадка, пур-

- **Рисунок 1.** Концентрация криоглобулинов в сыворотке после проведения курса ГКФБ
- **Figure 1.** The blood serum cryoglobulins concentration. after the course of PPCH



пура, проявления системного васкулита, поражение слюнных желез. По данным лабораторных исследований выявлялось повышение уровня криоглобулинов, неспецифических маркеров воспаления, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК); был существенно снижен уровень комплемента, отмечалась выраженная анемия, протеинурия.

Динамика клинико-лабораторных показателей в результате проведенного лечения представлена ниже (табл. 3–5).

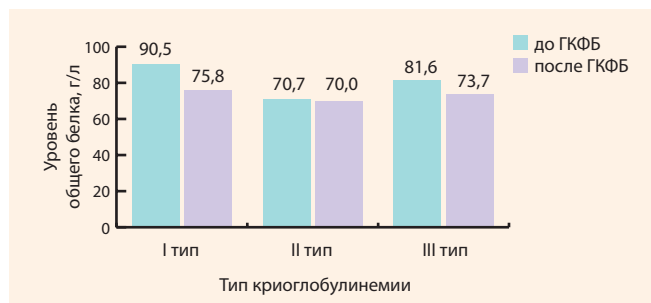
Как видно из табл. 3–5, в результате применения ГКФБ у пациентов снижается не только уровень криоглобулинов, но и ЦИК, неспецифических маркеров воспалительной активности: фибриногена, С-реактивного белка (СРБ), серомукоидов, СОЭ, а также уровень суточной протеинурии; исходно сниженные показатели компонентов комплемента и гемоглобина имеют тенденцию к нормализации.

Некоторое улучшение в состоянии больных мы отмечали практически сразу же после начала проведения курса ГКФБ. Существенная регрессия клинических проявлений, заключавшаяся в резком уменьшении выраженности и даже полном исчезновении пурпуры, артралгий, парестезий и зябкости в конечностях, «сухого синдрома», проявлений системного васкулита с поражением внутренних органов (легких, почек, печени, слюнных желез), а также в явной тенденции к заживлению язвенных дефектов кожи и слизистых, достигалась к 6–7-й процедуре ГКФБ. Дальнейшее продолжение процедур ГКФБ уже не приводило к усилению положительного эффекта и не сказывалось на устойчивости полученного результата. Поэтому мы ограничили курс лечения семью процедурами.

Отдельной строкой нужно упомянуть уровень общего белка, динамика которого для большей наглядности представлена на рис. 2.

Как показано на рис. 2, повышенный уровень общего белка в сыворотке крови у больных с КГ I типа, характерной для парапротеинемических гемобластозов, нормализовался; у больных с КГ II и III типов – практически не изменился и остался в пределах нормы. Такой результат получен благодаря тому, что почти все нормальные аутологичные иммуноглобулины и альбумин возвращаются больному. Следовательно, можно широко применять данную методику экстракорпорального очищения крови даже у тяжелых больных с исходным низким уровнем белка без использования аллогенных белковых препара-

- **Рисунок 2.** Динамика общего белка сыворотки крови больных при проведении курса ГКФБ
- **Figure 2.** Changes in total serum protein of patients with the course of PPCH



тов и компонентов донорской крови (альбумина, протеина, свежезамороженной плазмы), не боясь усугубления гипопроteinемии и связанных с этим осложнений.

Динамическое наблюдение за больными показало, что при поликлональной КГ III типа достигнутый положительный результат лечения является наиболее устойчивым. У таких больных в течение нескольких лет после проведения курса КА уровень криоглобулинов не увеличивается, соответственно, не нарастает и клиника заболевания.

При КГ I и II типов положительный эффект менее стойкий, что связано, как правило, с продолжением секреции моноклонального компонента криоглобулинов. Причем чем выше уровень такой секреции, т. е. концентрации крио-

- **Таблица 3.** Клинико-лабораторные показатели у пациентов с КГ I типа до и после проведения ГКФБ (n = 35, p < 0,01)

● **Table 3.** Clinical and laboratory parameters in patients with type I cryoglobulinemia before and after application of plasma proteins cryoheparinoprecipitation method (n = 35, p < 0,01)

Клинические проявления	До КА	После КА
Язвенно-некротический васкулит	++	–
Синдром Рейно	++	±
Пурпура	+	–
Артропатия	+	–
Полинейропатия	+	–
Гепатоспленомегалия	+	±
Лихорадка	+	–
Лабораторные показатели (в скобках – норма)		
Криоглобулины, мкг/мл (до 60)	1 624,5 ± 318,7	516,8 ± 185,1
Фибриноген, г/л (2–4)	8,3 ± 1,2	3,4 ± 0,4
СРБ, мг % (до 2)	10,6 ± 2,5	2,9 ± 0,6
Серомукоиды, ед. (0,21–0,27)	0,54 ± 0,17	0,35 ± 0,1
ЦИК, ед. ОП (до 130)	518,6 ± 194,1	273,8 ± 131,3
СОЭ, мм/ч (2–15)	56,6 ± 9,8	24,8 ± 6,4
С ₃ -комп. комплемента, мг % (>55)	39,5 ± 7,9	57,6 ± 9,2
С ₄ -комп. комплемента, мг % (>12)	6,2 ± 2,8	14,5 ± 3,9
Гемоглобин, г/л (115–150)	98,6 ± 8,3	118,8 ± 14,2
Суточная протеинурия, ‰ (0)	3,8 ± 1,9	0,21 ± 0,12

● **Таблица 4.** Клинико-лабораторные показатели у пациентов с КГ II типа до и после проведения ГКФБ (n = 94, p < 0,01)

● **Table 4.** Clinical and laboratory parameters in patients with type II cryoglobulinemia before and after application of plasma proteins cryoheparinoprecipitation method (n = 94, p < 0,01)

Клинические проявления	До КА	После КА
Лихорадка	++	–
Полинейропатия	++	±
Лимфоаденопатия	++	–
Пурпура	++	–
Артропатия	++	–
Язвенно-некротический васкулит	++	–
Интерстициальный пневмонит	++	+
Поражение ЖКТ	++	±
Рецидивирующий паротит	++	–
Синдром Рейно	+	±
Интерстициальный нефрит	+	–
Гепатоспленомегалия	+	–
Увеличение слюнных желез	II ст.	0–I ст.
Ксеростомия	III ст.	I–II ст.
Лабораторные показатели (в скобках – норма)		
Криоглобулины, мкг/мл (до 60)	1200,7 ± 217,3	219,1 ± 98,8
Фибриноген, г/л (2–4)	5,0 ± 1,1	3,3 ± 0,6
ЦРБ, мг % (до 2)	4,3 ± 2,4	1,7 ± 1,0
Серомукоиды, ед. (0,21–0,27)	0,5 ± 0,18	0,37 ± 0,09
ЦИК, ед. ОП (до 130)	424,8 ± 225,1	201,4 ± 86,9
СОЭ, мм/ч (2–15)	40,9 ± 7,3	20,7 ± 9,9
C ₃ -комп. комплемента, мг % (>55)	45,7 ± 12,3	60,8 ± 8,4
C ₄ -комп. комплемента, мг % (>12)	8,3 ± 4,7	16,3 ± 3,8
Гемоглобин, г/л (115–150)	100,7 ± 14,1	116,8 ± 10,3
Суточная протеинурия, ‰ (0)	1,6 ± 0,8	0,15 ± 0,1

глобулинов, тем меньше длительность ремиссии заболевания. У таких больных в составе комплексного лечения, включающего полихимиотерапию или иммуносупрессоры, необходимо проводить повторные курсы ГКФБ, что позволяет облегчить их состояние и улучшить результативность и переносимость медикаментозной терапии (табл. 6).

● **Таблица 6.** Количество больных, которым потребовались повторные курсы ГКФБ

● **Table 6.** Number of patients who required repeated courses of plasma proteins cryoheparinoprecipitation

Тип КГ	Количество повторных больных	
	Через 6–8 мес.	Через 12–14 мес.
I	14 (40%)	11 (31%)
II	19 (20%)	30 (32%)
III	–	4 (13%)

● **Таблица 5.** Клинико-лабораторные показатели у пациентов с КГ III типа до и после проведения ГКФБ (n = 30, p < 0,01)

● **Table 5.** Clinical and laboratory parameters in patients with type III cryoglobulinemia before and after application of plasma proteins cryoheparinoprecipitation method (n = 30, p < 0,01)

Клинические проявления	До КА	После КА
Пурпура	++	–
Артропатия	++	–
Синдром Рейно	+	–
Лимфоаденопатия	+	–
Полинейропатия	+	–
Интерстициальный пневмонит	+	±
Поражение ЖКТ	+	±
Рецидивирующий паротит	++	–
Увеличение слюнных желез	II ст.	0–I ст.
Ксеростомия	III ст.	I–II ст.
Лабораторные показатели (в скобках – норма)		
Криоглобулины, мкг/мл (до 60)	492,5 ± 180,6	86,8 ± 26,2
Фибриноген, г/л (2–4)	4,2 ± 0,8	3,2 ± 0,5
ЦРБ, мг % (до 2)	2,5 ± 1,7	1,1 ± 0,6
Серомукоиды, ед. (0,21–0,27)	0,32 ± 0,08	0,27 ± 0,05
ЦИК, ед. ОП (до 130)	422,6 ± 158,0	160,3 ± 81,1
СОЭ, мм/ч (2–15)	33,0 ± 8,6	15,6 ± 5,2
C ₃ -комп. комплемента, мг % (>55)	55,3 ± 8,4	60,5 ± 3,8
C ₄ -комп. комплемента, мг % (>12)	13,2 ± 3,4	17,1 ± 1,6
Гемоглобин, г/л (115–150)	118,2 ± 11,2	125,3 ± 10,0
Суточная протеинурия, ‰ (0)	0,3 ± 0,1	0,09 ± 0,07

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Концентрация криоглобулинов в сыворотке крови больных с наличием КГ весьма вариабельна и зависит от ее типа. Наиболее высоким является уровень моноклональных криоглобулинов I типа, который может превышать норму в десятки и сотни раз. Существенно ниже концентрация смешанных криоглобулинов II типа. Поликлональная КГ III типа характеризуется, как правило, незначительно повышенным уровнем криоглобулинов [1].

С уровнем криоглобулинов в крови больных коррелируют и клинические проявления КГ: чем он выше, тем тяжелее состояние больного. Повышение концентрации криоглобулинов приводит к развитию таких тяжелых проявлений, как язвенно-некротический васкулит, геморрагический синдром, периферические тромбозы, дистальные некрозы конечностей [3, с. 63; 9, с. 68; 21, с. 2].

Применение известных на сегодня методик удаления криоглобулинов и макромолекулярных комплексов из циркуляторного русла (терапевтического плазмообмена, каскадной плазмофильтрации) в комплексном лечении больных с КГ дает аналогичные результаты [12, с. 407; 17, с. 120; 18, с. 239]. Однако у больных с криоглобулинеми-

ческим васкулитом часто нет полноценного сосудистого доступа, чтобы обеспечить достаточную скорость кровотока, необходимую для работы аппаратуры. Катетеризация центральных вен может снять эту проблему, однако существенно ограничивает возможность применения данной методики эфферентной терапии, например в амбулаторной практике, и создает дополнительный риск осложнений, связанных уже с самой этой операцией.

Наш опыт показывает, что обычный лечебный плазмаферез не приводит к такому значительному и длительному снижению концентрации моноклональных криоглобулинов, как каскадная плазмофильтрация или КА [22]. Возможно, именно обратное введение очищенной аутоплазмы, помимо поддержания уровня общего белка, каким-то образом тормозит их секрецию. Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

В состав криоглобулинов и криофибриногена входит фибронектин плазмы крови [23, с. 660; 24, с. 50; 25, с. 307]. Плазменный фибронектин является высокомолекулярным гликопротеином, обладающим опсонической активностью. Благодаря наличию в своем составе множества функционально активных центров, плазменный фибронектин способен связываться с фибрином, плазминогеном, активатором плазминогена тканевого типа, активированным XIII фактором свертывания крови, продуктами деградации фибриногена-фибрина, коллагеном, желатином, тромбоцитами, Т- и В-лимфоцитами, гепарином, ДНК, иммунными комплексами, содержащими IgM, IgG, C1q- и C3b-субкомпоненты комплемента, парапротеинами, криоглобулинами, фрагментами клеточных мембран и другими объектами фагоцитоза. Связываясь с перечисленными лигандами, плазменный фибронектин выводит их из циркуляторного русла через моноцитарно-макрофагальную систему [25, с. 308].

В наших предварительных исследованиях было показано, что инкубация плазмы крови в присутствии гепарина на холоде приводит к полимеризации фибронектина и выпадению его в осадок [22, с. 39].

Гепарин в этой реакции играет роль стимулятора опсонической активности фибронектина. С его помощью конформационная структура фибронектина переходит из глобулярной в развернутую. Это приводит к связыванию функционально активных центров фибронектина с патологическими компонентами крови [26, с. 54].

Мы предположили, что в этом процессе в комплексе с фибронектином из плазмы крови будут элиминироваться патологические иммунные комплексы, адгезивные белки, парапротеины, в т. ч. криоглобулины и криофибриноген, т. е. те патологические компоненты, которые принимают участие в патогенезе заболевания. Мы также показали, что истощить запасы фибронектина в организме, удаляя его в больших количествах при плазмаферезе, практически невозможно; уровень его неизбежно восстанавливается через 24–48 ч. При этом инфекционных осложнений не наблюдается [22, с. 39]. Эти данные явились теоретическими предпосылками для разработки методов селективного плазмафереза – методов, в которых плазменный фибронектин целенаправленно используется в качестве

ловушки для элиминации патологических макромолекулярных белковых комплексов.

Первый разработанный метод – гепариновая криопреципитация – был предложен С.А. Васильевым и соавт. в 1984 г. Тогда же началась работа по модификации и усовершенствованию методик очищения плазмы крови, которая привела в 1990 г. к разработке и началу клинического применения метода ГКФБ при проведении селективного плазмафереза – КА [16, с. 95]. Методика селективного плазмафереза с ГКФБ и применением очищенной аутоплазмы для возмещения удаленного объема разработана в отделении гравитационной хирургии крови ЦКБ «РЖД-Медицина» совместно с кафедрой гематологии и интенсивной терапии РМАПО [16, с. 1].

Таким образом, мы установили, что ГКФБ является высокоэффективной методикой экстракорпорального очищения крови, позволяющей избирательно удалять из плазмы крови больных такие патологические компоненты, как криоглобулины, адгезивные белки, фибронектины и иммунные комплексы. Удастся значительно снизить уровень криоглобулинов, ЦИК, неспецифических маркеров воспаления, суточной протеинурии, а также нормализовать исходно сниженную концентрацию компонентов комплемента и гемоглобина в крови больных с КГ всех трех типов.

Очищенная методом ГКФБ аутоплазма представляет собой раствор альбумина и нормальных иммуноглобулинов, что позволяет использовать ее для плазмозамещения при проведении курса процедур КФ (в среднем 7 процедур с интервалом 1–2 дня). Реинфузия очищенной аутоплазмы позволяет избежать развития гипопротемии и, следовательно, применения плазмозаменителей, белковых препаратов и компонентов донорской крови при проведении КФ. Тем самым предотвращается возможность заражения больного гемотрансмиссивными инфекциями (ВИЧ, гепатиты и др.) и нивелируется риск развития аллогенной сенсibilизации и аллергических реакций.

ГКФБ позволяет добиться существенной и стойкой регрессии клинических проявлений заболевания и облегчить страдания больного, а также увеличить результативность проводимой медикаментозной терапии. Устойчивый положительный эффект ГКФБ отмечается у больных с поликлональной КГ. Пациентам с наличием моноклональной секреции, как правило, требуется проведение повторного курса ГКФБ, но не ранее чем через 6 мес. после окончания предыдущего.

В заключение необходимо отметить, что ГКФБ можно и нужно широко применять в составе комплексного лечения больных с КГ. Он позволяет значительно облегчить существование таких больных, улучшить эффективность и переносимость проводимой медикаментозной терапии, увеличить продолжительность ремиссии заболевания. ГКФБ не менее эффективно, чем метод каскадной плазмофильтрации, но технически проще и более доступно для больных.



Поступила / Received 18.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 03.06.2020
Принята в печать / Accepted 10.06.2020

- Константинова Н.А. *Криоглобулины и патология*. М.: Медицина; 1999.
- Ferri C., Zignego A.L., Pileri S.A. Cryoglobulins. *J Clin Pathol*. 2002;55(1):4–13. doi: 10.1136/jcp.55.1.4.
- Васильев В.И., Пробатова Н.А., Варламова Е.Ю., Тупитин Н.Н., Симонова М.В., Сафонова Т.Н. и др. Прогностическое значение смешанной моноклональной криоглобулинемии при болезни Шегрена. *Терапевтический архив*. 2004;76(8):61–67. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17109831>.
- Takada S., Shimizu T., Hadano Y., Matsumoto K., Kataoka Y., Arima Y. et al. Cryoglobulinemia (review). *Mol Med Rep*. 2012;6(1):3–8. doi: 10.3892/mmr.2012.861.
- Анфимова М.Л., Лебедева Т.В., Васильев В.И. Фибронектин, криоглобулинемия и иммунные комплексы у пациентов с синдромом Шегрена. *Российский иммунологический журнал*. 1996;1:30–34.
- Lamprecht P., Gause A., Gross W.L. Cryoglobulinemic vasculitis. *Arthr Rheum*. 1999;42(12):2507–2516. doi: 10.1002/1529-0131(199912)42:12<2507::AID-ANR2>3.0.CO;2-#.
- Brandau D.T., Trautman P.A., Steadman B.L., Lawson E.Q., Middaugh C.R. The temperature-dependent stoichiometry of mixed cryoimmunoglobulins. *J Biol Chem*. 1986;261(35):16385–16391. Available at: <https://www.jbc.org/content/261/35/16385.abstract>.
- Brandau D.T., Lawson E.Q., Middaugh C.R., Litman G.W. The effect of inter-chain disulfide bond cleavage on the cold induced precipitation of cryoimmunoglobulins. *Immunol Investigation*. 1986;15(5):447–462. doi: 10.3109/08820138609054916.
- Васильев В.И., Ходарев Н.В., Мач Э.С. Криоглобулинемия при болезни Шегрена. *Терапевтический архив*. 1990;62(5):66–70.
- Kordossis T., Sipsas N.V., Kontos A., Dafni U., Moutsopoulos H.M. Mixed cryoglobulinemia is associated with increased risk for death or neoplasia in HIV-1 infection. *Eur J Clin Invest*. 2001;31(12):1078–1082. doi: 10.1046/j.1365-2362.2001.00934.x.
- Васильев С.А., Белинин Г.Ю., Ефремов Е.Е. Селективный плазмаферез с гепаринокриофракционированием плазменных белков в терапии больных с иммунокомплексной патологией и фибронектинокомплексным синдромом. В: *Успехи теоретической и клинической медицины. Материалы II сессии Российской Медицинской Академии последипломного образования, посвященной 850-летию Москвы*. Вып. 2. М.; 1997.
- Ferri C., Gremignai G., Bombardieri S., Moriconi L., Pontandolfo A., Vitali C. et al. Plasma exchange in mixed cryoglobulinemia: the effect on renal, liver and neurologic involvement. *La Ricerca Clin Lab*. 1986;16(2):403–411. doi: 10.1007/bf02909369.
- Баркаган З.С. *Геморрагические заболевания и синдромы*. 2-е изд. М.: Медицина; 1988. 528 с.
- Sieberth H.G., Kierdorf H., Glöckner W.M. Cascade filtration for separating plasma proteins of different molecular weights. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*. 1980;17:347–352. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7243790/>.
- Twigley A.J., Hillman K.M. The end of the crystalloid era? A new approach to peri-operative fluid administration. *Anaesthesia*. 1985;40(9):860–871. doi: 10.1111/j.1365-2044.1985.tb11047.x.
- Васильев С.А., Арчвадзе В.Г., Алексеев Г.И., Баранович В.Ю., Ефремов Е.Е., Ермолин Г.А. и др. Селективный лимфаферез (метод избирательной элиминации из лимфы клеточных элементов и фибронектиновых комплексов) при системной склеродермии. *Терапевтический архив*. 1992;64(7):93–97. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29272825>.
- Ramunni A., Lauletta G., Brescia P., Saliani M.T., Montrone M., Chironna M. et al. Double-filtration plasmapheresis in the treatment of leg ulcers in cryoglobulinemia. *J Clin Apher*. 2008;23(3):118–122. doi: 10.1002/jca.20166.
- Meilin E., Sela S., Kristal B. Heparin cryoprecipitation reduces plasma levels of non-traditional risk factors for atherosclerosis in vitro. *Blood Purif*. 2008;26(3):238–248. doi: 10.1159/000119543.
- Toschi V., Renoldi P., Motta A., Cimminiello C., Arpaia G., Fiorini G.F. Plasma fibronectin and microvascular damage in essential mixed cryoglobulinemia. *Rheumatol Int*. 1987;7(5):213–216. doi: 10.1007/bf00541379.
- Ермолин Г.А., Азова Е.А., Шиленок И.Г. Содержание плазменного фибронектина у новорожденных детей с гнойно-воспалительными заболеваниями. *Терапевтический архив*. 1986;58(3):102–108.
- Solimando A.G., Sportelli A., Troiano T., Demarinis L., Di Serio F., Ostuni A. et al. A multiple myeloma that progressed as type I cryoglobulinemia with skin ulcers and foot necrosis: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(39):1–5. doi: 10.1097/md.00000000000012355.
- Васильев С.А., Савченко В.Г., Городецкий В.М., Ермолин Г.А., Котелянский В.Э., Ефремов Е.Е. Изменение концентрации фибронектина в процессе проведения лечебного плазмафереза. Терапевтическая эффективность селективного удаления фибронектина при иммунокомплексной патологии. *Терапевтический архив*. 1984;56(6):35–39.
- Amrani D.L., Mosesson M.W., Hoyer L.W. Distribution of plasma fibronectin (cold-insoluble globulin) and components of Factor VIII complex after heparin-induced precipitation of plasma. *Blood*. 1982;59(3):657–663. Available at: <https://www.pubfacts.com/detail/6800421/Distribution-of-plasma-fibronectin-cold-insoluble-globulin-and-components-of-the-factor-VIII-complex>.
- Anderson B., Rucker M., Entwistle R., Schmid F.R., Wood G.W. Plasma fibronectin is a component of cryoglobulins from patients with connective tissue and other diseases. *Ann Rheum Dis*. 1981;40(1):50–54. doi: 10.1136/ard.40.1.50.
- Kono I., Sakurai T., Kabashima T., Yamane K., Kashiwagi H. Fibronectin binds to C1q: possible mechanisms for their co-precipitation in cryoglobulins from patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*. 1983;52(2):305–310. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6602675/>.
- Ankel E.G., Homandberg G., Tooney N.M., Lai C.S. Heparin modulates conformational plasma fibronectin: an electron spin resonance spin label approach. *Arch. Biochem. Biophys*. 1986;244(1):50–56. doi: 10.1016/0003-9861(86)90093-7.
- Konstantinova N.A. *Cryoglobulins and pathology*. Moscow: Meditsina; 1999. (In Russ.)
- Ferri C., Zignego A.L., Pileri S.A. Cryoglobulins. *J Clin Pathol*. 2002;55(1):4–13. doi: 10.1136/jcp.55.1.4.
- Vasil'ev V.I., Probatova N.A., Varlamova E.Yu., Tupitsin N.N., Simonova M.V., Safonova T.N. et al. Prognostic implications of mixed monoclonal cryoglobulinemia in Sjogren's disease. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2004;76(8):61–67. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17109831>.
- Takada S., Shimizu T., Hadano Y., Matsumoto K., Kataoka Y., Arima Y. et al. Cryoglobulinemia (review). *Mol Med Rep*. 2012;6(1):3–8. doi: 10.3892/mmr.2012.861.
- Anfimova M.L., Lebedeva T.V., Vassiliev V.I. Fibronectin, cryoglobulinemia and immune complexes patients with Sjogren's syndrome. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*. 1996;1:30–34. (In Russ.)
- Lamprecht P., Gause A., Gross W.L. Cryoglobulinemic vasculitis. *Arthr Rheum*. 1999;42(12):2507–2516. doi: 10.1002/1529-0131(199912)42:12<2507::AID-ANR2>3.0.CO;2-#.
- Brandau D.T., Trautman P.A., Steadman B.L., Lawson E.Q., Middaugh C.R. The temperature-dependent stoichiometry of mixed cryoimmunoglobulins. *J Biol Chem*. 1986;261(35):16385–16391. Available at: <https://www.jbc.org/content/261/35/16385.abstract>.
- Brandau D.T., Lawson E.Q., Middaugh C.R., Litman G.W. The effect of interchain disulfide bond cleavage on the cold induced precipitation of cryoimmunoglobulins. *Immunol Investigation*. 1986;15(5):447–462. doi: 10.3109/08820138609054916.
- Vasil'ev V.I., Khodarev N.V., Mach E.S. Cryoglobulinemia in Sjogren's disease. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 1990;62(5):66–70. (In Russ.)
- Kordossis T., Sipsas N.V., Kontos A., Dafni U., Moutsopoulos H.M. Mixed cryoglobulinemia is associated with increased risk for death or neoplasia in HIV-1 infection. *Eur J Clin Invest*. 2001;31(12):1078–1082. doi: 10.1046/j.1365-2362.2001.00934.x.
- Vasilev S.A., Belinin G.Yu., Efremov E.E. Selective plasmapheresis with plasma proteins heparin cryofractionation in the treatment of patients with immune complex pathology and fibronectin complex syndrome. In: *Uspekhi teoreticheskoi i klinicheskoi meditsiny. Materials of the 2nd session of the Russian Medical Academy of postgraduate education dedicated to the 850th anniversary of Moscow*. Issue 2. Moscow; 1997. (In Russ.)
- Ferri C., Gremignai G., Bombardieri S., Moriconi L., Pontandolfo A., Vitali C. et al. Plasma exchange in mixed cryoglobulinemia: the effect on renal, liver and neurologic involvement. *La Ricerca Clin Lab*. 1986;16(2):403–411. doi: 10.1007/bf02909369.
- Barkagan Z.S. *Hemorrhagic diseases and syndromes*. 2nd ed. Moscow: Meditsina; 1988. 528 p. (In Russ.)
- Sieberth H.G., Kierdorf H., Glöckner W.M. Cascade filtration for separating plasma proteins of different molecular weights. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*. 1980;17:347–352. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7243790/>.
- Twigley A.J., Hillman K.M. The end of the crystalloid era? A new approach to peri-operative fluid administration. *Anaesthesia*. 1985;40(9):860–871. doi: 10.1111/j.1365-2044.1985.tb11047.x.
- Vasilev S.A., Archvadze V.G., Alekseev G.I., Baranovich V.Yu., Efremov E.E., Ermolin G.A. Selective lymphapheresis (method of selective elimination of cell elements and fibronectin complexes from the lymph) in systemic scleroderma. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 1992;64(7):93–97. (In Russ.)
- Ramunni A., Lauletta G., Brescia P., Saliani M.T., Montrone M., Chironna M. et al. Double-filtration plasmapheresis in the treatment of leg ulcers in cryoglobulinemia. *J Clin Apher*. 2008;23(3):118–122. doi: 10.1002/jca.20166.

References

18. Meilin E., Sela S., Kristal B. Heparin cryoprecipitation reduces plasma levels of non-traditional risk factors for atherosclerosis in vitro. *Blood Purif.* 2008;26(3):238–248. doi: 10.1159/000119543.
19. Toschi V., Renoldi P., Motta A., Cimminiello C., Arpaia G., Fiorini G.F. Plasma fibronectin and microvascular damage in essential mixed cryoglobulinemia. *Rheumatol Int.* 1987;7(5):213–216. doi: 10.1007/bf00541379.
20. Ermolin G.A., Azova E.A., Shilenok I.G. Plasma fibronectin content in newborns with purulent-inflammatory diseases. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 1986;58(3):102–108. (In Russ.)
21. Solimando A.G., Sportelli A., Troiano T., Demarinis L., Di Serio F., Ostuni A. et al. A multiple myeloma that progressed as type I cryoglobulinemia with skin ulcers and foot necrosis: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(39):1–5. doi: 10.1097/md.00000000000012355.
22. Vasilev S.A., Savchenko V.G., Gorodetsiy V.M., Ermolin G.A., Kotelyanskii V.Eh., Efremov E.E. The change of fibronectin concentration in the process of conducting therapeutic plasma exchange. Therapeutic effectiveness of fibronectin selective removal in immunocomplex pathology. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 1984;56(6):35–39. (In Russ.)
23. Amrani D.L., Mosesson M.W., Hoyer L.W. Distribution of plasma fibronectin (cold-insoluble globulin) and components of Factor VIII complex after heparin-induced precipitation of plasma. *Blood.* 1982;59(3):657–663. Available at: <https://www.pubfacts.com/detail/6800421/Distribution-of-plasma-fibronectin-cold-insoluble-globulin-and-components-of-the-factor-VIII-complex>.
24. Anderson B., Rucker M., Entwistle R., Schmid F.R., Wood G.W. Plasma fibronectin is a component of cryoglobulins from patients with connective tissue and other diseases. *Ann Rheum Dis.* 1981;40(1):50–54. doi: 10.1136/ard.40.1.50.
25. Kono I., Sakurai T., Kabashima T., Yamane K., Kashiwagi H. Fibronectin binds to C1q: possible mechanisms for their co-precipitation in cryoglobulins from patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol.* 1983;52(2):305–310. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6602675/>.
26. Ankel E.G., Homandberg G., Tooney N.M., Lai C.S. Heparin modulates conformational plasma fibronectin: an electron spin resonance spin label approach. *Arch. Biochem. Biophys.* 1986;244(1):50–56. doi: 10.1016/0003-9861(86)90093-7.

Информация об авторах:

Белинин Геннадий Юльевич, заведующий отделением, врач-трансфузиолог высшей квалификационной категории, Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; 129128, Россия, Москва, ул. Будаевская, д. 2

Васильев Владимир Иванович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии ревматических заболеваний, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

Ефремов Евгений Евгеньевич, к.биол.н., руководитель лаборатории иммунохимии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15А; ORCID: 0000-0002-7756-7027

Горгидзе Лана Анзоровна, к.биол.н., старший научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии с экспресс-лабораторией, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4; ORCID: 0000-0001-5235-2356; e-mail: lana380@mail.ru;

Зозуля Надежда Ивановна, д.м.н., врач-гематолог, заведующая отделом коагулопатий, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44; ORCID: 0000-0001-7074-0926

Моисеева Татьяна Николаевна, к.м.н., врач-гематолог, заведующая консультативным гематологическим отделением с дневным стационаром по проведению высокодозной химиотерапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44; ORCID: 0000-0001-9591-8508

Аль-Ради Любовь Саттаровна, к.м.н., врач-гематолог, старший научный сотрудник, заместитель заведующей консультативного гематологического отделения с дневным стационаром по проведению высокодозной химиотерапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44; ORCID: 0000-0002-6702-9575

Васильев Сергей Александрович, д.м.н., профессор, врач-гематолог, ведущий научный сотрудник консультативного гематологического отделения с дневным стационаром по проведению высокодозной химиотерапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44; ORCID: 0000-0002-5695-3615

Information about the authors:

Gennadiy Yu. Belinin, head of the unit, Board Certified in Transfusiology, RZD-Medicine Central Clinical Hospital; 2, Budayskaya St., Moscow, 129128, Russia

Vladimir I. Vasiliev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, leading researcher of the laboratory of intensive therapy of rheumatic diseases, Federal State Budgetary Institution "V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology"; 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia

Eugene E. Efremov, Cand. of Sci. (Bio.), head of the immunochemistry laboratory, Federal State Budget Organization "National Medical Research Center of Cardiology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; ORCID: 0000-0002-7756-7027

Lana A. Gorgidze, Cand. of Sci. (Bio.), senior researcher of the intensive care unit with express laboratory, Federal State Budgetary Institution "National Research Center for Hematology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 44, Novy Zykovsky proezd, Moscow, 126167, Russia; ORCID: 0000-0001-5235-2356; e-mail: lana380@mail.ru;

Nadezhda I. Zozulya, Dr. of Sci. (Med.), hematologist, head of the Coagulopathy Unit, Federal State Budgetary Institution "National Research Center for Hematology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 44, Novy Zykovsky proezd, Moscow, 126167, Russia; ORCID: 0000-0001-7074-0926

Tatiana N. Moiseeva, Cand. of Sci. (Med.), hematologist, head of a consulting hematology unit with a day hospital for high-dose chemotherapy, Federal State Budgetary Institution "National Research Center for Hematology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 44, Novy Zykovsky proezd, Moscow, 126167, Russia; ORCID: 0000-0001-9591-8508

Liubov S. Al-Radi, Cand. of Sci. (Med.), hematologist, senior researcher, deputy head of the consulting hematology department with a day hospital for high-dose chemotherapy, Federal State Budgetary Institution "National Research Center for Hematology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 44, Novy Zykovsky proezd, Moscow, 126167, Russia; ORCID: 0000-0002-6702-9575

Sergey A. Vasiliev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, hematologist, leading researcher, consulting hematology department with a day hospital for high-dose chemotherapy, Federal State Budgetary Institution "National Research Center for Hematology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 44, Novy Zykovsky proezd, Moscow, 126167, Russia; ORCID: 0000-0002-5695-3615

Опыт совместного применения физиотерапевтического лечения и комплексных биорегуляционных препаратов в многопрофильной клинике

Д.М. Лурье, ORCID: 0000-0001-6827-8023, e-mail: marcovitch@bk.ru

Казанский гомеопатический центр; 420097, Россия, Казань, ул. Достоевского, д. 74А

Резюме

Повреждения опорно-двигательного аппарата различной локализации при спортивных травмах представляют актуальную проблему современных травматологии и реабилитологии. Несмотря на большое количество предлагаемых методов терапии, вопрос о тактике лечения спортсменов остается открытым. Основной целью является выявление эффективных и безопасных методов лекарственного, нефармакологического лечения и реабилитации, позволяющих за короткий срок восстановить поврежденные структуры и функциональные возможности организма до исходного уровня, а также снизить риск возникновения рецидива заболевания и повторной травматизации спортсмена любого возраста.

Данный обзор клинических случаев демонстрирует современный подход к решению данной проблемы с учетом последних открытий и достижений в области изучения разрешения воспалительного процесса. Особое внимание уделено роли комплексных биорегуляционных препаратов Траумель С и Цель Т в лечении данных повреждений.

На рассмотрение представлено четыре клинических случая пациентов разного возраста и половой принадлежности, два из которых имели травму коленного сустава, один – повреждение ключично-акромиального сочленения, и последний получил разрыв ахиллова сухожилия. К ним были применены схемы и алгоритмы лечения, базирующиеся на применении комплексных препаратов Траумель С и Цель Т в виде инъекционных, мазевых и таблетированных форм, которые активно используются в практике врачей многопрофильной клиники, где пациенты получали необходимую терапию, и клиническом опыте коллег, опубликованном в научных литературных обзорах и статьях.

Описываемые клинические случаи демонстрируют, что совместное применение комплексных биорегуляционных препаратов и различных методов физиотерапии можно рассматривать в качестве эффективного лечебного направления при спортивной травме.

Ключевые слова: комплексные биорегуляционные препараты, разрешение воспаления, спортивная травма, коленный сустав, ахиллово сухожилие, ключично-акромиальное сочленение, клинический случай

Для цитирования: Лурье Д.М. Опыт совместного применения физиотерапевтического лечения и комплексных биорегуляционных препаратов в многопрофильной клинике. *Медицинский совет*. 2020;(11):219–223. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-219-223.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке компании ООО «Хеель Рус». Это никак не повлияло на результаты исследования.

Experience of joint use of physiotherapeutic treatment and complex bioregulatory medicines in the multidisciplinary clinic practice

Denis M. Lurie, ORCID: 0000-0001-6827-8023, e-mail: marcovitch@bk.ru

Kazan Homeopathy Center; 74A, Dostoevskiy St., Kazan, 420097, Russia

Abstract

Sports injuries of the musculoskeletal system of different localization represent actual problems of modern traumatology and rehabilitation. Despite the large number of proposed methods of therapy, the question of the management of injuries in athletes remains open. The main goal is to identify effective and safe approach to drug and non-pharmacological treatment and rehabilitation of athletes, allowing them to restore damaged structures and functional capabilities of the body to the initial level in a short time, as well as reduce the risk of relapse and repeated injury of athletes of any age.

This review of clinical cases demonstrates a modern approach to this problem based on recent breakthroughs in the inflammation resolution. Particular attention is paid to the role of complex bioregulatory medicines Traumeel S and Zeel T in the management of sport injuries. Four clinical cases of patients of different ages and sexes are presented for consideration, two of them had knee injury, one patient presented with acromioclavicular joint injury, and the last one was suffering from achilles tendon rupture. The treatment algorithms based on the complex bioregulatory medicines Traumeel S and Zeel T in different forms (injectables, ointment and tablet) are actively used in multidisciplinary clinic. In these settings patients can receive the necessary therapy according to clinical experience of other colleagues that was published in scientific articles.

Abovementioned clinical cases demonstrate that complex bioregulatory medicines and various physiotherapeutic methods may be considered as an effective treatment option in sport injuries.

Keywords: complex bioregulatory medicines, inflammation resolution, sports injury, knee injury, achilles tendon rupture, acromioclavicular joint injury, clinical case

For citation: Lurie D.M. Experience of joint use of physiotherapeutic treatment and complex bioregulatory medicines in the multidisciplinary clinic practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(11):219–223. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-219-223.

Conflict of interest: The article was prepared with the support of Heel Rus LLC. That did not affect the results of the study in any way.

ВВЕДЕНИЕ

Поиск новых эффективных и безопасных лекарственных препаратов и методов лечения, которые значительно повысят качество терапии острых травм, возникших при физических упражнениях, а также увеличат результативность последующей реабилитации, является крайне актуальной проблемой современной медицины. В структуре заболеваемости частота спортивных травм в Российской Федерации составляет примерно 1–2% [1]. Считается, что наиболее частыми являются повреждения голеностопного сустава, на которые приходится до 20% случаев травм во всех видах спорта [2]. Такие травмы опорно-двигательного аппарата (ОДА), как повреждение мышечных волокон, вывихи, растяжение связок, ведут к ограничению функциональной активности и временному прекращению спортивной деятельности атлета.

Известно, что посттравматические воспалительные процессы различной локализации и этиологии объединены общей патофизиологической картиной и характеризуются быстрым изменением проницаемости сосудов, отеком, инфильтрацией нейтрофилов и макрофагов, миграцией Т-лимфоцитов. Тем не менее установлено, что воспаление – необходимый активный процесс, направленный на восстановление клеток, тканей, гомеостаза, имеющий несколько стадий – острую, разрешения, постразрешения и восстановления [3, 4]. Можно сказать, что первостепенная задача терапии воспаления – способствовать его физиологическому течению с усилением проразрешающих и восстанавливающих компонентов этого процесса [5].

Традиционно для купирования воспаления, снятия болевого синдрома и улучшения подвижности пораженных суставов применяются нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды (ГКС), миорелаксанты, хондропротекторы и препараты гиалуроновой кислоты. Данные лекарственные препараты обладают совершенно разными механизмами действия, имеют возрастные ограничения, лекарственные взаимодействия, риск возникновения нежелательных явлений и могут входить в запрещенный список WADA. В связи с этим разработка оптимальных алгоритмов лечения и реабилитации, которые позволят за короткий срок восстановить поврежденные структуры и функциональные возможности организма до исходного уровня, снизить риск возникновения рецидива заболевания и повторной травматизации, требуется для спортсмена любого возраста.

Кроме того, последние данные о процессе воспаления вызывают сомнения в необходимости полного ингибирования каскада арахидоновой кислоты и ЦОГ, так как медиаторы воспаления способствуют выработке проразрешающих факторов, приводящих к переключению фенотипа клеток, активизации выведения поврежденных клеток, нормализации кровообращения и восстановлению гомеостаза [6]. Прерывание данного процесса может способствовать неполному излечению и трансформации процесса в хроническую форму, а в ряде случаев и к активации аутоиммунных процессов [7, 8].

Учитывая многофакторность и сложное протекание воспаления, для активизации процесса его разрешения необходима регуляция медиаторов – участников каждого уровня

на определенном этапе. Этой цели можно достичь с помощью биорегуляторной терапии. Последние исследования показали многоцелевое влияние на воспаление многокомпонентных препаратов на молекулярном уровне [9].

Из этой группы в нашей многопрофильной клинике успешно применяются лекарственные препараты Траумель С и Цель Т, включающие активные соединения растительного, минерального и органического происхождения в низких концентрациях. Концентрации активных веществ в данных лекарственных препаратах достаточно для терапевтического эффекта, а многоцелевой механизм действия, эффективность и безопасность доказаны во многих клинических исследованиях *in vitro* [10, 11], *in vivo* [12–16] и на уровне транскриптома методом изучения экспрессии генов, вовлеченных в воспалительную реакцию [9]. Так, лекарственный препарат Траумель С не блокирует ЦОГ-2. Это необходимо для переключения на синтез-специализированных липидных проразрешающих медиаторов (резолвины, маресины, протектины и т.д.), что способствует ускорению процесса заживления и восстановления, а также соответствует поставленным терапевтическим задачам и современному подходу к лечению воспаления при спортивных травмах. Лекарственный препарат Цель Т оказывает воздействие на хроническое воспаление [10, 11], демонстрирует снижение васкуляризации хряща и субхондральной кости [17, 18], обладает протективным свойством [19, 20].

Дальше мы рассмотрим несколько наиболее часто встречающихся в нашей клинике патологий на примере нескольких клинических случаев, где успешно применяются схемы лечения и реабилитации с включением препаратов биорегуляторной терапии. Данные алгоритмы были выбраны на основе зарегистрированных МЗ РФ показаний к применению у данных препаратов и клинического опыта коллег, описанного в многочисленных научных статьях и литературных обзорах [12, 21–23].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ №1

Пациентка А, возраст 12 лет; с 4 лет занимается фигурным катанием. Учащаяся, воспитанница ДЮСШ по фигурному катанию, член юношеской сборной РФ по фигурному катанию, 1-й взрослый разряд. За сутки до обращения в клинику получила травму на тренировке, при выполнении упражнения почувствовала резкую боль в области правого коленного сустава.

Жалобы: боль в коленном суставе умеренная ноющего характера (визуально-аналоговая шкала (ВАШ) – 50 мм); при осмотре боль в проекции внутренней и наружной боковых связок, усиливающаяся при движении и пальпации. На МРТ, сделанном на момент обращения, отмечается умеренная отечность и незначительное повреждение волокон связочного аппарата. Повреждение заднего рога медиального мениска II ст. по Stoller.

Лабораторные исследования не проводились.

Status localis: умеренный отек мягких тканей, пальпаторно определялась болезненность; Сгибание/Разгибание 60/180.

До обращения в клинику применяла: препарат Долобене гель.

Диагноз: частичное повреждение связочного аппарата правого коленного сустава, повреждение заднего рога медиального мениска II степени по Stoller.

Сопутствующие заболевания: нет.

Применялся препарат Траумель С в инъекционной форме 2,2 мл ежедневно (локально в место повреждения), курс составил 5 инъекций. Инъекции комбинировались с локальным Траумель С в виде мази 3 р/день.

Физиотерапия (глубокая осцилляция: хивомат ежедневно в режиме повреждение связочного аппарата №7, ультразвуковая терапия №7) на коленный сустав.

На фоне проводимой терапии пациентка продолжала тренировки с применением схем тейпирования. Болевой синдром, отек были полностью купированы после третьей инъекции (ВАШ – 0 мм).

В настоящее время проходит спортивный сбор в центре подготовки фигурного катания. Продолжает применять мазевую форму препарата Траумель С 3 р/день. При осмотре через 1 мес.: движения в суставе в полном объеме, без болей и ограничений. Продолжает профессионально заниматься спортом.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ №2

Пациентка Б, возраст 43 г., около 8 лет любительски занимается большим теннисом. Около месяца назад почувствовала боль в плече. Не связывала с физической нагрузкой, хотя во время занятий спортом боль усиливалась.

Жалобы: на боли в области плечевого сустава при движении и при физической нагрузке (ВАШ – 50 мм).

Status localis: выраженный болевой синдром в плечевом суставе справа, при пальпации боли в ключично-акромиальном сочленении. Движения ограничены, сгибание/разгибание/отведение (Сгибание/Разгибание/Отведение) 90/0/110, проходила лечение в нескольких клиниках, результатов лечение не дало.

Род деятельности: бухгалтер.

На рентгенограмме отмечается неравномерное сужение суставной щели ключично-акромиального сочленения, неоднородность костной структуры, образование остеофита.

Лабораторные исследования не проводились.

Диагноз: деформирующий артроз ключично-акромиального сочленения с формированием остеофита, выраженный болевой синдром, ограничение движений.

Сопутствующие заболевания: сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь, 2-я стадия, 1-я степень, риск 1 (низкий).

Применялись препараты Траумель С и Цель Т в инъекционной форме в одном шприце 4,4 мл. Курс составил 10 инъекций в ключично-акромиальное сочленение и вокруг фармакупунктурно. Применялся препарат Цель Т в виде мазевой формы 2 р/день. Физиотерапия (глубокая осцилляция, магнитная терапия, электролечение). ЛФК. Мягкие мануальные/фасциальные техники. Тейпирование. Болевой синдром купирован на 3 сутки полностью (ВАШ – 0 мм). Сгибание/Разгибание/Отведение 170/25/180 на 10-й день лечения.

В настоящее время проходит реабилитацию в клинике, продолжает применять мазевую форму препарата Траумель С 2 р/день и таблетки Цель Т по 1 таб. 3 р/день.

Два месяца находится под наблюдением. Болевого синдрома нет. Движения в полном объеме. Вернулась в любительский спорт.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ №3

Пациент Д, возраст 53 г., в прошлом профессиональный футболист. В настоящее время играет в команде ветеранов.

Род деятельности: бизнесмен.

В 2017 г. во время игры произошел разрыв ахиллова сухожилия слева. Дважды оперирован в Германии.

Жалобы: на боль по задней поверхности левой голени, в покое и при ходьбе (ВАШ – 45 мм).

Status localis: отек мягких тканей в проекции ахиллова сухожилия, сухожилие утолщено, плотное, бурса отечна. Пальпаторно отмечается наличие жидкости, болевой синдром усиливается при пальпации и ходьбе. Движение в голеностопном суставе ограничено, Сгибание/Разгибание – 90/110.

Лекарственных препаратов до этого не применял.

По УЗИ признаки ахиллобурсита с наличием жидкости в сумке.

Сопутствующие заболевания: нет.

Лабораторные исследования не проводились.

Диагноз: ахиллит слева, состояние после пластики ахиллова сухожилия слева (2017 г.).

Применялись препараты Траумель С и Цель Т в инъекционной форме в одном шприце 4,4 мл (локально в место повреждения), курс составил 5 инъекций.

Применялся препарат Траумель С в таблетированной форме по 1 таб. 3 р/день.

Кинезиотейпирование.

Уменьшение болевого синдрома на 3-ю инъекцию (7 дней наблюдений).

При осмотре через две недели отека и болевого синдрома нет (ВАШ – 0 мм), жидкости в сухожильной сумке нет, движение в полном объеме, Сгибание/Разгибание 80/120.

Ведет активный образ жизни, продолжает играть в лиге ветеранов.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ №4

Пациент Г, возраст 22 г., с 5 лет играет в футбол, в настоящее время – профессионально.

Род деятельности: профессиональный футболист.

В 2018 г. во время игры получил травму, проходил реабилитацию в клубе, объем движений восстановил, но при быстром беге возникали боли в области коленного сустава, получал лечение также в поликлинике по месту жительства.

Жалобы: на боль в коленном суставе, болевой синдром усиливается при движении и активной нагрузке (ВАШ – 60 мм), при отсутствии нагрузки болевой синдром только при пальпации.

Status localis: умеренный отек мягких тканей в проекции собственной связки надколенника, пальпаторно определялась болезненность в средней трети собственной связки и в местах ее прикрепления. Движение в суставе не ограничено, Сгибание/Разгибание 60/180.

На МРТ отмечается неоднородность собственной связки надколенника с признаками ее расширения и отека.

Сопутствующие заболевания: нет.

Лабораторные исследования не проводились.

Диагноз: хроническая пателлофemorальная рефракторная тендопатия.

Применялся препарат Траумель С и Цель Т в инъекционной форме 4,4 мл ежедневно в одном шприце (локально в место повреждения), курс составил 10 инъекций.

Применялся препарат Траумель С в виде мазевой формы 3 р/день и в таблетированной форме 1 таб. 3 р/день.

Физиотерапия (глубокая осцилляция, ультразвуковая терапия).

На фоне проводимой терапии пациент продолжал тренировки с применением схем тейпирования.

Болевой синдром был полностью купирован после 5-й инъекции, отек был полностью купирован после 7-й инъекции (ВАШ – 0 мм).

В настоящее время профессионально занимается спортивной деятельностью.

Рецидивов за последние 1,5 года не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наши клинические случаи показали, что пациенты со спортивными травмами различной локализации опорно-двигательного аппарата, применявшие в острый период комплексные биорегуляционные препараты Траумель С и Цель Т совместно с физиотерапевтическими методами, имели хорошие результаты лечения и значительно снизили сроки возвращения к активному образу жизни.

Поскольку биорегуляционные препараты не являются допингом и не запрещены для применения у профессиональных спортсменов, это открывает большие перспективы для лечения спортивной травмы и ее реабилитации.

Положительные исходы описанных клинических случаев коррелируют с проведенным многоцентровым двойным слепым рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием у пациентов с остеоартрозом при совместном применении препаратов Траумель С и Цель Т, которое показало значимое уменьшение болевого синдрома по сравнению с плацебо после третьей внутрисуставной инъекции (показание для применения не зарегистрировано в РФ) [13]. Среди множества других научных работ можно выделить исследование по применению таблетированной формы препарата Траумель С [24], где было также доказано существенное снижение болевого синдрома у пациентов с обострением гонартроза и сокращение применяемых доз НПВП при совместном применении.

Можно сказать, что на сегодняшний день накоплено достаточно данных в клинических исследованиях комплексных биорегуляционных препаратов Траумель С и Цель Т, которые показывают положительные результаты их применения у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата воспалительного, дегенеративно-дистрофического и травматического происхождения [25–28].

Опираясь на опыт доктора Ганса Мюллера-Вольфарта, главного врача сборной Германии по футболу и футбольного клуба «Бавария», Мюнхен, и учитывая наш опыт применения данных лекарственных препаратов, можно сказать, что это новая веха в лечении и реабилитации не только острых, но и хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Потребности медицины XXI в. требуют улучшения и разработки новых методов влияния на репарацию поврежденных тканей, воздействия на течение воспалительных процессов, быстрого разрешения самого процесса воспаления и восстановления механизмов защитной ауторегуляции организма. Представленные наблюдения из клинической практики с применением комплексных биорегуляционных препаратов в связке с физиотерапевтическими методами лечения показывают обоснованность применения данной фармакологической группы, в частности препаратов Траумель С и Цель Т, с использованием физиотерапии в лечении повреждений и заболеваний ОДА различной локализации.

Ввиду этого предложенные схемы лечения и реабилитации на основе биорегуляционных препаратов, совместно с физиотерапевтическими методами лечения, можно рекомендовать спортсменам при спортивных травмах различной локализации, как в виде комплексной терапии, так и одновременно с классическими методами лечения.

Поступила / Received 05.06.2020
Поступила после рецензирования / Revised 22.06.2020
Принята в печать / Accepted 10.07.2020

Список литературы / References

1. Андреева Т.М. Травматизм в Российской Федерации на основе данных статистики. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2010;(4):1–10. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15502195>.
2. Андреева Т.М. Traumatism in the Russian Federation on the basis of statistics data. *Social'nye aspekty zdorov'a naseleniya = Social Aspects of Population Health*. 2010;(4):1–10. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15502195>.
3. Schneider C. Traumeel – an emerging option to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of acute musculoskeletal injuries. *Int J Gen Med*. 2011;2011(4):225–234. doi: 10.2147/ijgm.s16709.
4. Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell*. 2010;140(6):771–776. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.006.
5. Nathan C., Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell*. 2010;140(6):871–882. doi: 10.1016/j.cell.2010.02.029.
6. Hwang S.H., Weckler A.T., Wagner K., Hammock B.D. Rationally designed multitarget agents against inflammation and pain. *Curr Med Chem*. 2013;20(13):1783–1799. doi: 10.2174/0929867311320130013.
7. Fullerton J.N., Gilroy D.W. Resolution of inflammation: a new therapeutic frontier. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(8):551–567. doi: 10.1038/nrd.2016.39.
8. Fredman G., Tabas I. Boosting Inflammation Resolution in Atherosclerosis. *Am J Pathol*. 2017;187(6):1211–1221. doi: 10.1016/j.ajpath.2017.01.018.
9. López-Vicario C., Titos E., Walker M.E., Alcaraz-Quiles J., Casulleras M., Duran-Guell M. et al. Leukocytes from obese individuals exhibit an impaired SPM signature. *FASEB*. 2019;33(6):7072–7083. doi: 10.1096/fj.201802587r.
10. Laurent G.St., Sheileimer B., Tackett M., Zhou J., Shtokalo D., Vyatkin Y. et al. THU0007 Deep sequencing transcriptome analysis of traumeel therapeutic action in wound healing. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(3):169–170. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.4964.
11. Birnesser H., Stolt P. The homeopathic antiarthritic preparation Zeel comp. N: a review of molecular and clinical data. *Explore*. 2007;3(1):16–22. doi: 10.1016/j.explore.2006.10.002.
12. Jäggi R., Würzler U., Grandjean F., Weiser M. Dual inhibition of 5-lipoxygenase/cyclooxygenase by a reconstituted homeopathic remedy; possible explanation for clinical efficacy and favourable gastrointestinal tolerability. *Inflamm Res*. 2004;53(4):150–157. doi: 10.1007/s00011-003-1236-y.
13. González de Vega C., Speed C., Wolfarth B., González J. Traumeel vs. diclofenac for reducing pain and improving ankle mobility after acute

- ankle sprain: a multicentre, randomised, blinded, controlled and non-inferiority trial. *Int J Clin Pract.* 2013;67(10):979–989. doi: 10.1111/ijcp.12219.
13. Lozada C., del Rio E., Reitberg D., Smith R., Kahn C., Moskowitz R. A double-blind, randomized, saline-controlled study of the efficacy and safety of co-administered intra-articular injections of Tr14 and Ze14 for treatment of painful osteoarthritis of the knee: The MOZArT trial. *Eur J Integr Med.* 2017;13:54–65. doi: 10.1016/j.eujim.2017.07.005.
 14. Muders K., Pilat C., Deuster V., Frech T., Krüger K., Pons-Kühnemann J., Mooren F.-C. Effects of Traumeel (Tr14) on exercise-induced muscle damage response in healthy subjects: a double-blind RCT. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:1–9. doi: 10.1155/2016/1693918.
 15. Muders K., Pilat C., Deuster V., Frech T., Krüger K., Pons-Kühnemann J., Mooren F.-C. Effects of Traumeel (Tr14) on recovery and inflammatory immune response after repeated bouts of exercise: a double-blind RCT. *Eur J Appl Physiol.* 2017;117(3):591–605. doi: 10.1007/s00421-017-3554-8.
 16. Pilat C., Frech T., Wagner A., Krüger K., Hillebrecht A., Pons-Kühnemann J. et al. Exploring effects of a natural combination medicine on exercise-induced inflammatory immune response: a double-blind RCT. *Scand J Med Sci Sports.* 2015;25(4):534–542. doi: 10.1111/sms.12265.
 17. Basini G., Bussolati S., Santini S.E., Grasselli F. Sanguinarine inhibits VEGF-induced angiogenesis in a fibrin gel matrix. *Biofactors.* 2007;29(1):11–18. doi: 10.1002/biof.5520290102.
 18. Basini G., Santini S.E., Bussolati S., Grasselli F. Sanguinarine inhibits VEGF-induced Akt phosphorylation. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1095(1):371–376. doi: 10.1196/annals.1397.040.
 19. Schmolz M. Transforming Growth Factor beta (TGF- β): eine neue Regelstrecke für antiphlogistische Therapien? *Biol Med.* 2000;29(1):31–34. Available at: <http://verzeichnisse.freepage.de/digimax/download/tgf.pdf>.
 20. Schmolz M., Heine H. Homöopathische Substanzen aus der antihomotoxischen Medizin modulieren die Synthese von TGF- β 1 in menschlichen Vollblutkulturen. *Biol Med.* 2001;30(2):61–65.
 21. Birnesser H., Oberbaum M., Klein P., Weiser M. The homeopathic preparation Traumeel S compared with NSAIDs for symptomatic treatment of epicondylitis. *J Musculoskelet Res.* 2004;08(02n03):119–128. doi: 10.1142/s0218957704001284.
 22. Schneider C., Klein P., Stolt P., Oberbaum M. A homeopathic ointment preparation compared with 1% diclofenac gel for acute symptomatic treatment of tendinopathy. *Explore.* 2005;1(6):446–452. doi: 10.1016/j.explore.2005.08.010.
 23. Schneider C., Schneider B., Hanisch J., van Haselen R. The role of a homeopathic preparation compared with conventional therapy in the treatment of injuries: an observational cohort study. *Complement Ther Med.* 2008;16(1):22–27. doi: 10.1016/j.ctim.2007.04.004.
 24. Гаркави А.В., Кавалерский Г.М., Терехин С.В., Мещеряков В.А. Купирование болевого синдрома – есть ли альтернатива НПВС? *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2018;1(1):50–53. Режим доступа: <https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/480/50-53.pdf>.
 25. Garkavi A.V., Kavalerskiy G.M., Terekhin S.V., Meshcheryakov V.A. Pain relief – is there an alternative to NSAIDs? *RMZh. Medicinskoe obozrenie = RMJ. Medical Review.* 2018;1(1):50–53. (In Russ.) Available at: <https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/480/50-53.pdf>.
 26. Lesiak A., Gottwald R., Weiser M. Effectiveness of the treatment of degenerative joint disease with periarthritic, intraarticular, and intramuscular injections of Zeel T. *Medycyna Bologicka.* 2001;2(2):30–36. Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/aa2c/af125d780b267e51e684ec21e371ad5e5d6a.pdf>.
 27. Orizola A.J., Vargas F. The efficacy of Traumeel S versus diclofenac and placebo ointment in tendinous pain in elite athletes: a randomized controlled trial. *Med Sci Sports Med Exerc.* 2007;39(5):S79. doi: 10.1249/01.mss.0000273217.39300.12.
 28. Zenner S., Metelmann H. Application possibilities of Traumeel S injection solution: Results of a multicentric drug monitoring trial conducted on 3,241 patients. *Biol Ther.* 1992;10(4):301–310.
 29. Zenner S., Metelmann H. Therapy experiences with a homeopathic ointment: Results of drug surveillance conducted on 3,422 patients. *Biol Ther.* 1994;12(3):204–211.
 30. Müller-Wohlfahr H.-W. *Mit den Händen sehen: Mein Leben und meine Medizin.* Insel Verlag; Originalausgabe edition; 2018.

Информация об авторе:

Лурье Денис Маркович, главный врач, врач травматолог-ортопед, Казанский гомеопатический центр; 420097, Россия, Казань, ул. Достоевского, д. 74А; SPIN: 5505-3891, e-mail: marcovitch@bk.ru

Information about the author:

Denis M. Lurie, Chief Medical Officer, Trauma Orthopaedist, Kazan Homeopathic Centre; 74A, Dostoevskiy St., Kazan, 420097, Russia; e-mail: marcovitch@bk.ru

Прогресс неинвазивной диагностики фиброза печени: обзор современных лабораторных методик

Е.А. Кулебина^{1✉}, ORCID: 0000-0001-9798-9617, e-mail: e.kulebina@gmail.com

А.Н. Сурков^{1,2}, ORCID: 0000-0002-3697-4283, e-mail: surkov@nczd.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119991, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7

Резюме

Диагностика фиброза и цирроза печени традиционно проводится с помощью биопсии. Тем не менее за последние десятилетия учеными во всем мире показано, что принятый «золотой стандарт диагностики» – морфологическая оценка биоптата – имеет ряд ограничений. Поиск неинвазивных техник диагностики фиброза привел к разработке множества шкал с применением лабораторных маркеров. Неинвазивные методы диагностики более безопасны для пациента по сравнению с биопсией печени. Кроме того, они могут быть проведены повторно в динамике, чтобы оценить состояние печени в течение длительного времени. Большинство доступных в настоящее время неинвазивных методик диагностики значительно дешевле принятого «золотого стандарта». Их практическое использование растет с каждым годом, и в ряде стран частота выполнения биопсии печени при вирусных гепатитах В и С неуклонно снижается благодаря развитию систем сыровоточной и визуализационной диагностики. Недавние исследования свидетельствуют о том, что оценка степени фиброза неинвазивными методами является такой же точной, как и морфологическое исследование. В последние годы в качестве неинвазивной диагностики стадий фиброза печени рассматривают ряд сыровоточных маркеров, среди которых наибольшее число исследований посвящено гиалуроновой кислоте, коллагену IV типа, а также их комбинации с различными общепринятыми лабораторными тестами. Новейшие неинвазивные техники в ближайшем будущем произведут значимый сдвиг парадигмы в оценке печеночного фиброза. В данном обзоре мы проанализировали широко используемые, а также экспериментальные лабораторные методики, используемые в диагностике степени фиброза печени.

Ключевые слова: фиброз печени, гиалуроновая кислота, коллагены, гликопротеин YKL-40, ламинин, цитокины, коэффициент де Ритиса, APRI, FIB-4, индекс Форнса

Для цитирования: Кулебина Е.А., Сурков А.Н. Прогресс неинвазивной диагностики фиброза печени: обзор современных лабораторных методик. *Медицинский совет*. 2020;(11):224–232. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-224-232.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Progress of non-invasive diagnostic of liver fibrosis: review of modern laboratory methods

Elena A. Kulebina^{1✉}, ORCID: 0000-0001-9798-9617, e-mail: e.kulebina@gmail.com

Andrey N. Surkov^{1,2}, ORCID: 0000-0002-3697-4283, e-mail: surkov@nczd.ru

¹ National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg.1, Lomonosovskiy Prospect, Moscow, 119926, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Fibrosis and cirrhosis are traditionally diagnosed by making a biopsy. However, in recent decades, scientists around the world have shown that the accepted “gold standard of diagnosis” – morphological assessment of biopsy – has a number of limitations. The search for non-invasive techniques to diagnose fibrosis has led to the development of many scales using laboratory indices. Non-invasive diagnostic techniques are safer for the patient than liver biopsy. In addition, they can be repeated in a dynamic to assess the condition of the liver over time. Most currently available non-invasive diagnostic techniques are considerably cheaper than the accepted “gold standard”. Their practical use is increasing every year, and in a number of countries the frequency of liver biopsies in viral hepatitis B and C is steadily decreasing due to the development of serum and imaging diagnostic systems. Recent studies show that the assessment of the degree of fibrosis by non-invasive methods is as accurate as a morphological study. In recent years, a number of serum markers have been considered as non-invasive diagnostics of the stages of liver fibrosis, among which the largest number of studies are devoted to hyaluronic acid, type IV collagen, and their combination with various common laboratory tests. The latest non-invasive techniques will make a significant paradigm shift in the evaluation of liver fibrosis in the near future. In this review we have analyzed widely used as well as experimental laboratory techniques used in the diagnosis of liver fibrosis.

Keywords: Liver fibrosis, hyaluronic acid, collagens, glycoprotein YKL-40, laminin, cytokines, De Ritis Ratio, APRI, FIB-4, Forns index

For citation: Kulebina E.A., Surkov A.N. Progress of non-invasive diagnostic of liver fibrosis: review of modern laboratory methods. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(11):224–232. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-224-232.

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

ВВЕДЕНИЕ

До середины XX в. хронические заболевания печени (ХЗП) часто диагностировались уже на стадии цирроза. Первыми количественными неинвазивными маркерами заболеваний печени стали сывороточные концентрации печеночных ферментов. Оценка щелочной фосфатазы и трансаминаз стала доступна с 1930-го и 1955–1956 гг. соответственно. В 1958 г. Menghini предложил технику «биопсии печени за одну секунду» и биопсийную иглу. Благодаря такому прижизненному исследованию ткани спектр известных хронических заболеваний печени стал расширяться. Появились различные методы визуализации. Внедрение все более эффективных терапевтических средств в 1980-х гг. превратило гепатологию из преимущественно описательной дисциплины в терапевтическую, способную помочь многим пациентам [1]. В настоящее время разрабатываются количественные шкалы, различные лабораторные методики оценки степени фиброза печени. Данный обзор может послужить практическим руководством в этом вопросе для врачей, напрямую работающих с оценкой степени фиброза печени у пациентов в динамике.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФОРМИРОВАНИИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Фиброз печени (ФП) – результат стимуляции фиброгенеза, т. е. отложения экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) и нарушения процесса фибролиза (деградации ЭЦМ). Начальное звено формирования фиброза – некроз гепатоцитов, который вызывает активацию звездчатых клеток печени (ЗКП). ЗКП аккумулируют ретинол (предшественник витамина А) и контролируют метаболизм ЭЦМ посредством секреции матриксных металлопротеиназ (ММП) и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (ТИМП). Через активацию ЗКП проходят три стадии фиброгенеза: провоспалительная фаза активации ЗКП при некрозе гепатоцитов, воспалительная фаза, при которой ЗКП дифференцируются в миофибробласты, и поствоспалительная фаза, когда миофибробласты секретируют цитокины и компоненты ЭЦМ. Цитокины способны стимулировать миофибробласты и ЗКП, создавая цепочку «положительной обратной связи», или порочный круг, делая процесс фиброгенеза необратимым. Главный цитокин, определяющий этот эффект, – трансформирующий фактор роста β (TGF- β). TGF- β стимулирует продукцию ЭЦМ и уменьшает деградацию ЭЦМ за счет подавления активности ММП и активации ТИМП. ЗКП также могут быть активированы через окислительный стресс – посредством избыточной продукции активных форм кислорода при алкогольном поражении печени, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и перегрузке железом. Активные формы кислорода могут продуцироваться активированными клетками Купфера. Миофибробласты меняют структуру ЭЦМ путем изменения типов отложенного коллагена, ламинина, гликопротеинов и протеогликанов (например, гепарансульфата). Изменения в секреции и

деградации компонентов ЭЦМ используются в качестве биомаркеров для некоторых неинвазивных методов скрининга фиброза печени. Изменение структуры ЭЦМ, в свою очередь, увеличивает его плотность, что используется физическими методами неинвазивной диагностики фиброза печени.

СЫВОРОТОЧНЫЕ МАРКЕРЫ

Многие сывороточные маркеры представляют собой ферменты, высвобождаемые при воспалении тканей и не являющиеся специфичными для печени: билирубин, альфа-фетопротейн, альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин и аполипопротеин А1.

Альбумин секретируется печенью, его сывороточная концентрация снижается, главным образом при тяжелом ее поражении, однако причиной снижения концентрации могут выступать и воспалительные заболевания кишечника, заболевания почек со значительным уровнем протеинурии, мальабсорбция и протеин-теряющая энтеропатия, поэтому альбумин не является специфичным для поражения печени.

Ни один из маркеров не используется по отдельности – диагностическую значимость имеют только панели, сочетающие несколько молекул [2, 3]. В последние годы были созданы комбинации биомаркеров для клинического использования. Наиболее распространенные представлены в *табл. 1*.

Все перечисленные панели базируются на не прямых маркерах, за исключением гиалуроновой кислоты и панелей ее включающих (Fibrometer и Hepascore).

Хотя некоторые из этих маркеров или их комбинации используются в клинической практике, их прогностическая ценность продолжает изучаться. Они имеют высокую чувствительность и специфичность при диагностике выраженного фиброза и цирроза, но не позволяют достаточно точно дифференцировать ранние стадии фиброза F1 и F2 по METAVIR [4], хотя при этом некоторые новые экспериментальные маркеры демонстрируют многообещающие результаты в отношении своей диагностической точности.

Сывороточные маркеры принято разделять на прямые и не прямые. Первые отражают изменения структуры ЭЦМ и представляют собой молекулы, образующиеся в результате фиброгенеза и фибролиза. Вторые связаны с нарушением функции печени в результате процесса формирования фиброза и цирроза. Прямые маркеры принято также обозначать как маркеры класса I, не прямые – класса II [5].

ОБЩЕПРИНЯТЫЕ СЫВОРОТОЧНЫЕ МАРКЕРЫ

Отношение АСТ/АЛТ (коэффициент де Ритиса)

Аланинаминотрансферазу (АЛТ) и аспартатаминотрансферазу (АСТ) принято считать показателями функции печени, однако фактически они отражают печеночное повреждение, т. к. продуцируются в результате разрушения гепатоцитов. Совместная оценка их сывороточной концентрации более информативна по сравнению с отдельным анализом каждого показателя.

● **Таблица 1.** Диагностическая точность сывороточных маркеров фиброза печени

● **Table 1.** Diagnostic accuracy of serum markers of liver fibrosis

Название панели	Маркеры	Прогностическая точность	Чувствительность	Специфичность	AUROC
APRI	АСТ, тромбоциты	Выраженный фиброз, цирроз	81 77	55 75	0,77 0,84
FIB-4	АСТ, АЛТ, тромбоциты, возраст	Выраженный фиброз, цирроз	64 90	68 58	0,74 0,87
Fibrotest	Гаптоглобин, α2-макроглобулин, аполи- попротеин А1, ГГТ, билирубин	Выраженный фиброз, цирроз	92 83	38 76	0,79 0,86
Forns Index	Возраст, тромбоциты, ГГТ, холестерин	Выраженный фиброз, цирроз	88 98	52 27	0,76 0,87
HA	Гиалуриновая кислота	Выраженный фиброз, цирроз	- 65	- 86	0,75 0,92
HepaScore	Билирубин, ГГТ, гиалуриновая кислота, α2-макроглобулин, возраст, пол	Выраженный фиброз, цирроз	66 72	79 86	0,79 0,89
Fibrometer	Тромбоциты, протромбиновый индекс, АСТ, α2-макроглобулин	Выраженный фиброз, цирроз	69 62	81 87	0,82 0,90

Примечание. Значения представлены в виде медиан.

Ф. де Ритис и соавт. предложили использовать отношение АСТ/АЛТ в 1957 г. – всего через 2 года после того, как указанные маркеры были впервые описаны.

A. Williams и J. Hoofnagle из Национального института здоровья США описали очень похожие результаты в 1988 г.: в большинстве случаев вирусных гепатитов отношение АСТ/АЛТ было < 1. Статистически значимой была корреляция между отношением АСТ/АЛТ и развитием цирроза печени. Среди 100 пациентов с хроническим гепатитом типа В среднее отношение АСТ/АЛТ составило 0,59 для пациентов, не имеющих цирроза печени, и 1,02 для пациентов с циррозом. Кроме того, отношение АСТ/АЛТ часто было значительно больше 1 в случаях впервые выявленного цирроза.

E. Giannini et al. в 1999 г. продемонстрировали, что отношение АСТ/АЛТ < 1 исключает цирроз с большой степенью достоверности.

Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) в одной из публикаций указала, что «сывороточные тесты с вероятностью 90% позволяют исключить цирроз печени» [6, p. 24–30].

S. McPherson et al. показали, что коэффициент де Ритиса позволяет исключить выраженный фиброз печени с вероятностью 95% [7].

APRI

APRI – показатель отношения сывороточной концентрации АСТ к уровню тромбоцитов. Он рассчитывается следующим образом:

$$\text{APRI} = (\text{АСТ пациента} / \text{верхняя граница АСТ}) \times 100 / \text{тромбоциты} (10^9/\text{л}).$$

Смысл расчета прост: отношение имеющегося показателя АСТ к верхнему пределу нормы по АСТ необходимо умножить на 100 и разделить на число тромбоцитов. Если значение индекса больше 1,0, то вероятность выраженного фиброза велика, если меньше 0,5, то с высокой степенью вероятности можно утверждать об отсутствии значимого

фиброза и цирроза. Тест APRI – один из наиболее простых тестов для исключения выраженного фиброза и цирроза с высокой степенью достоверности результата. Наиболее интенсивно тест был изучен у пациентов с хроническим гепатитом С. Метаанализ 40 исследований, включающих в общей сложности 8 739 пациентов с HCV-инфекцией, показал, что значение AUROC для APRI составляет 0,77 для умеренной степени фиброза печени F2 по шкале METAVIR, 0,80 – для выраженного фиброза и 0,83 – для цирроза [8]. Подобные результаты были получены при диагностике цирроза в группе пациентов с хроническим гепатитом В [9].

Согласно последним исследованиям APRI позволяет диагностировать выраженный фиброз с точностью, не уступающей более сложным современным группам методов [10, 11].

В сравнении четырех тестовых систем: Fibrotest, APRI, FIB-4 и индекс Forns – при лечении 1 208 пациентов с хроническим гепатитом С терапией APRI показал наиболее достоверные результаты [12], подтвердив свою валидность, установленную в предыдущих исследованиях [13].

Метаанализ 22 исследований (n = 4 266) показал, что суммарные значения AUROC теста APRI для значительного фиброза и цирроза составили 0,76 [95% доверительный интервал (ДИ), 0,74–0,79] и 0,82 (95% ДИ: 0,79–0,86) соответственно. Для выраженного фиброза порог APRI был равен 0,5 при чувствительности 81% и специфичности 50%.

В рекомендациях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по оценке степени фиброза и цирроза печени у пациентов с гепатитом С говорится, что «в условиях ограниченных ресурсов для оценки степени фиброза печени следует использовать индекс APRI или FIB-4, т. к. другие тесты (например, эластография и Fibrotest) несут значительные экономические затраты и требуют специального оборудования»¹.

¹ WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hepatitis C Infection. Geneva: World Health Organization, 2014. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/111747/9789241548755_eng.pdf?jsessionid=6130CB7D5F52DB0482B34B8DB731497D?sequence=1.

НАЖБП, прочно утвердившаяся в качестве нозологической единицы только в 1979 г., в настоящее время становится наиболее распространенным заболеванием печени. Поскольку заболевание бессимптомно и не имеет специфических серологических маркеров, диагностика на начальном этапе представляет большую сложность. Ультразвуковое исследование (УЗИ) печени является первым диагностическим этапом. Однако, как показывает группа Таррег из Бостона на 358 пациентах с НАЖБП, подтвержденной морфологически, у 17,6% пациентов имеет место прогрессирующий фиброз, а 16,7% пациентов без обнаруженного по данным УЗИ стеатоза имеют выраженный неалкогольный стеатогепатит (NASH) с оценкой активности NFALD (NAS) > 4. Таким образом, для оценки состояния печени при НАЖБП исключительно УЗИ недостаточно. Одной из задач данного исследования явилось установить диагностическую точность APRI при НАЖБП: было выявлено, что значение APRI > 1 – значимый предиктор прогрессирующего фиброза в исследуемой популяции пациентов с НАЖБП [14].

В 2015 г. G. Xiao et al. сравнили APRI и FIB-4, две наиболее изученные шкалы неинвазивной диагностики фиброза печени, в метаанализе 39 статей с 9 377 пациентами с гепатитом В [15]. Для постановки диагноза «цирроз печени» APRI должен иметь AUROC 0,726, а FIB-4 – AUROC 0,844. Авторы пришли к выводу, что APRI и FIB4 могут диагностировать фиброз, связанный с HBV, с высокой чувствительностью и точностью.

FIB-4

FIB-4 представляет собой комбинацию из четырех простых переменных: АСТ, АЛТ, возраст и количество тромбоцитов. Показатель рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{FIB-4} = [\text{возраст (годы)} \times \text{АСТ (ЕД/л)}] / [\text{количество тромбоцитов (10}^9/\text{л)} \times \sqrt{\text{АЛТ (ЕД/л)}}].$$

Первоначально данный индекс был оценен у пациентов с коинфекцией вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и вирусным гепатитом С. FIB-4 изучался как метод диагностики прогрессирующего фиброза и цирроза у пациентов с вирусным гепатитом С, а также в более недавнем исследовании 89 пациентов с вирусными гепатитами В и С [16]. В недавнем исследовании 388 пациентов установлено, что индекс FIB-4 сопоставим с APRI со значениями AUROC около 0,8 и 0,73 [11].

А.Ф. Шептулина и соавт. в своей работе показали, что применение индекса FIB-4 у больных первичным склерозирующим холангитом позволяет с высокой точностью (80,7%) установить у них стадию выраженного фиброза печени ($F \geq 2$) [17].

Fibrotest

Fibrotest (Biopredictive) является, вероятно, самой проверенной из известных панелей. Это запатентованная комбинация из пяти сывороточных биохимических маркеров (альфа-2-макроглобулин, аполипопротеин А1, гаптоглобин, γ -глутамилтранспептидаза и билирубин), сыво-

роточная концентрация которых изменяется при формировании фиброза печени. Значение Fibrotest коррелирует со степенью повреждения печени. Метаанализ восьми исследований, включающий 1 842 пациентов, показал среднее значение AUROC 0,84 для диагностики выраженного фиброза [18], подтверждая предыдущие исследования, которые указывали на достоверность теста для диагностики прогрессирующего фиброза и цирроза. На результаты может повлиять острое воспаление, которое приводит к повышению уровня α -2-макроглобулина и гаптоглобина в сыворотке крови. Снижение значения Fibrotest отмечается после проведения специфической терапии основного заболевания печени [19].

Индекс Форнса

Индекс Форнса объединяет четыре простые переменные: количество тромбоцитов, уровень холестерина, возраст и ГГТ. В недавнем обзоре 22 исследований медиана AUROC, полученная по индексу Форнса, составила 0,76 для выраженного фиброза и 0,87 для цирроза, аналогично тому, который был получен при APRI [20].

Гиалуриновая кислота

Гиалуриновая кислота (гиалуронан, ГК) – высокомолекулярное соединение, гликозаминогликан, одно из составляющих ЭЦМ. Она поступает в кровоток и быстро поглощается и разрушается эндотелиальными клетками печени. Повышенные уровни ГК могут отражать увеличение ее продукции или снижение клиренса циркулирующей ГК и, следовательно, могут коррелировать с воспалительной активностью и фиброзом. У пациентов с циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита С значение AUROC для ГК составляет 0,79, но является менее показательным для фиброза средней и легкой степени.

По данным А.П. Щекотовой и соавт., ГК является оптимальным тестом дифференциации хронического гепатита и цирроза печени, т. к. обладает максимальной чувствительностью, эффективностью. Чувствительность определения ГК для диагностики цирроза при концентрации выше 100 нг/мл составляет 100%, специфичность – 80%, отрицательное прогностическое значение для исключения ЦП – 1,0 [21].

Hepascore

Hepascore сочетает ГК с рядом других параметров: билирубин, ГГТ, α -2-макроглобулин, возраст, пол. Значение AUROC для Hepascore при диагностике цирроза равно 0,89 [20].

Fibrometer

Fibrometer (Echosens, Франция) объединяет глюкозу, АСТ, ферритин, тромбоциты, АЛТ, массу тела и возраст. Недавние исследования показали, что среднее значение AUROC для Fibrometer составляет 0,82 для выраженного фиброза и 0,91 для цирроза печени, особенно при непосредственном сравнении APRI и Fibrotest [20]. Кроме того, показано отчетливое улучшение показателя Fibrometer при соблюдении специфической противовирусной терапии в случае хронических вирусных гепатитов.

Cirrhometer

Cirrhometer (Echosens, Франция) сочетает в себе те же параметры, что и Fibrometer, но с определенными коэффициентами, предназначенными для диагностики цирроза печени. J. Boursier et al. опубликовали долгосрочное наблюдение за 373 пациентами в течение 9,5 года, что составило 3 508 человеко-лет [22]. Индекс Cirrhometer был единственным предиктором летального исхода, связанного с заболеванием печени. Сочетание Fibrometer и Cirrhometer обеспечивает большую прогностическую ценность, чем FIB4, APRI, Fibrotest и Herascore. Авторы показывают, что сывороточные маркеры могут быть более прогностически ценными, чем биопсия, кроме того, они не сравнивают различные параметры в один момент времени, а отслеживают группу пациентов в динамике, а в конце наблюдения определяют, какие параметры оказались наиболее прогностически ценными. При этом большинство исследований сравнивают неинвазивный маркер с «золотым стандартом» – биопсией печени.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ СЫВОРОТОЧНЫЕ МАРКЕРЫ

Прямые экспериментальные маркеры

Большинство экспериментальных сывороточных маркеров, предложенных для диагностики фиброза и цирроза, являются прямыми маркерами, связанными с метаболизмом ЭЦМ. Их можно расценивать как экспериментальные, поскольку они до сих пор не получили широкого клинического применения.

Коллагены

Значимое увеличение синтеза коллагена активированными ЗКП может быть индикатором фиброгенеза. Коллаген синтезируется в качестве предшественника с удлинением пропептида как на N-, так и на C-конце. Перед отложением коллагена в ЭЦМ пропептиды расщепляются N- и C-концевыми протеазами. N-терминальный пропептид коллагена III типа был объектом многих исследований в качестве маркера фиброза печени. Имеются сообщения о том, что N-терминальный

пропептид коллагена III типа способен диагностировать цирроз печени с чувствительностью 94% и специфичностью 81% (табл. 2).

В одном из исследований, сравнивающем взрослую и педиатрическую когорты пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС), значимая корреляция с прогрессирующим фиброзом была получена у взрослых (AUROC 0,894). Сывороточная концентрация N-терминального пропептида коллагена III типа (PIIINP) повышена при гепатите и коррелирует с концентрацией аминотрансфераз. Таким образом, PIIINP может с высокой вероятностью считаться маркером воспаления, нежели показателем фиброза [23].

Следует помнить, что PIIINP и все другие маркеры, связанные с ЭЦМ, неспецифичны для печени, увеличение их сывороточной концентрации может отражать фиброз или воспаление в других органах. N-терминальный пропептид коллагена I типа также был изучен как маркер фиброза печени, но, как и PIIINP, повышение его сывороточной концентрации может быть связано с воспалительными изменениями в печени. Сывороточная концентрация коллагена IV типа коррелирует со степенью фиброза печени [24].

Гликопротеин YKL-40 (хрящевой гликопротеин), участвующий в ремоделировании ЭЦМ, образуется в ткани печени, особенно в ЗКП. Концентрация YKL-40 в сыворотке коррелирует с другими маркерами, связанными с ЭЦМ, такими как PIIINP и ГК. Несколько исследований показали, что сывороточные концентрации YKL-40 повышены у пациентов с заболеваниями печени – значение AUROC равнялось 0,81 у пациентов с выраженным фиброзом в исходе ХГС. Как и в случае с другими компонентами ЭЦМ, YKL-40 может образовываться не только в печени.

Ламинин

Сывороточный уровень ламинина также был оценен в качестве маркера фиброза печени, и в недавнем исследовании 87 пациентов с хроническим гепатитом В он показал чувствительность 71,9% и специфичность 80,0% при выраженном фиброзе F3 по METAVIR [25].

● **Таблица 2.** Диагностическая точность некоторых экспериментальных сывороточных маркеров фиброза печени

● **Table 2.** Diagnostic accuracy of some experimental serum markers of liver fibrosis

Маркер	Прогностическая точность	Чувствительность	Специфичность	AUROC
PIIINP (N-терминальный пропептид коллагена III типа)	Выраженный фиброз, цирроз	74 64	75 66	0,72 0,76
PIINP (N-терминальный пропептид коллагена I типа)	Выраженный фиброз, цирроз	70 63	73 73	- -
YKL-40, или CHI3L1 (хрящевой гликопротеин, или хитиназа-3-подобный белок 1)	Выраженный фиброз, цирроз	78 80	81 71	0,81 0,80
TIMP (тканевой ингибитор металлопротеиназ)	Выраженный фиброз, цирроз	66 91	72 65	0,71 0,90
sH2a + АЛТ (растворимый гаптоглобин 2a + аланинаминотрансфераза)	Выраженный фиброз, цирроз	65 -	85 -	0,79 0,86

Примечание. Значения представлены в виде медиан.

Цитокины (ТФР-β, ФНО-α, ТФР, ФРСТ, ММП, ТИМП)

Как упоминалось выше, некоторые цитокины играют значимую роль в фиброгенезе, в связи с чем они были исследованы как потенциальные неинвазивные маркеры фиброза печени. ТФР-β стимулирует синтез молекул ЭЦМ в ЗКП. Уровни ТФР-β коррелируют с наличием фиброза печени у пациентов с алкогольным поражением печени и ХГС, а в недавнем исследовании значение AUROC, полученное у пациентов с выраженным фиброзом, составило 0,835 [23].

Сывороточная концентрация фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) отражает присутствие фиброза печени при алкогольном ее поражении и у пациентов с ХГВ.

Тромбоцитарный фактор роста также предложен в качестве маркера прогрессирования фиброза.

Фактор роста соединительной ткани (ФРСТ) синтезируется ЗКП и гепатоцитами, степень его синтеза зависит от сывороточной концентрации ТФР-β и отражает процесс фиброгенеза. Повышение его концентрации коррелирует с фиброзом и снижается при циррозе, когда активный фиброгенез затихает. В исследованиях значение AUROC для ФРСТ при циррозе и выраженном фиброзе составляет 0,955 и 0,887 соответственно.

Фибролитический процесс, происходящий в ткани печени, отражается сывороточными уровнями матричных металлопротеиназ (ММП) и тканевых ингибиторов матричных металлопротеиназ (ТИМП). Концентрация ММП-1 снижается, а ТИМП-1 повышается во время фиброгенеза у пациентов с ХГС. Концентрации ТИМП-1 и ММП-2, которые секретируются активированными ЗКП, хорошо коррелируют с циррозом.

Непрямые экспериментальные маркеры

Цитокератин 18

Изучение непрямых экспериментальных маркеров формирования фиброза началось относительно недавно. Один из маркеров клеточного повреждения и апоптоза – цитокератин 18 (ЦК 18). Оценка его сывороточной концентрации была проведена в когорте из 143 пациентов с алкогольным поражением печени, значение AUROC для выраженного фиброза равнялось 0,84 [26].

Белок Гольджи 73 (мембранный белок Гольджи)

Высвобождение белка Гольджи 73 (БГ 73) было оценено в двух исследованиях с участием 229 и 296 пациентов с различными хроническими заболеваниями печени, было получено значение AUROC, равное 0,9 у пациентов со сформированным циррозом печени [27, 28].

Ферритин

В исследовании, включающем 111 человек с НАЖБП, были оценены уровни сывороточного ферритина, показатель AUROC составил 0,87 для прогрессирующего фиброза и цирроза в сочетании с индексом массы тела (ИМТ).

Малоновый диальдегид и супероксиддисмутаза

Показатели окислительного стресса, такие как малоновый диальдегид (МДА) и супероксиддисмутаза, коррелируют с фиброзом в исследовании с участием 150 пациентов с ХГС, со значениями AUROC, равными 0,9 и 0,8 при выраженном фиброзе и циррозе соответственно. Опять же, как упоминалось выше, основным недостатком всех этих маркеров является отсутствие специфичности для ткани печени, т. к. они могут высвобождаться из других поврежденных тканей организма.

По данным И.А. Булатовой и соавт., у 80% пациентов с ХГС отмечается активация процессов перекисного окисления липидов, что проявляется в статистически значимом увеличении концентрации МДА в 4 раза по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$) [29].

Интерферон-L3

Экспрессия интерферона-L3 (ИФН-L3) несколько более ограничена тканью печени при вирусной инфекции. Имеются сообщения о корреляции между концентрацией ИФН-L3 и прогрессированием ХГС: в недавнем исследовании 119 пациентов с ХГС сывороточный ИФН-L3 был повышен при выраженном фиброзе [30].

Протеом

Эмпирический подход использовался в нескольких исследованиях, чтобы найти различия в протеоме при развитии фиброза и цирроза печени. Таким образом, был идентифицирован ряд потенциальных маркеров, например, связанный с микрофибриллами белок 4 (MFAP-4), который имел значение AUROC 0,97 для цирроза и 0,76 для прогрессирующего фиброза.

Другим потенциальным маркером фиброза печени в исследовании пациентов с ХГС был α-2-макроглобулин – значение AUROC 0,80 для выявления значительного фиброза и 0,92 для прогрессирующего фиброза [31].

Также в другом исследовании в качестве потенциального маркера был идентифицирован белок, связывающий витамин D (VDBP), в дополнение к установленному α-2-макроглобулину и аполипопротеину [32].

Гликом

Аналогичным образом были исследованы различия в гликоме пациентов. Анализируя связывание гликопротеинов сыворотки с группой из нескольких лектинов, 183 пациента с ХГС были протестированы, что дало AUROC 0,80 для умеренного фиброза; 0,88 для выраженного фиброза и 0,93 для цирроза, выше, чем полученные при прямом сравнении с несколькими установленными маркерами [33]. В другом исследовании N-гликом сыворотки 128 пациентов с хроническим гепатитом В был проанализирован с помощью ДНК-ассистированного углеводного электрофореза (DSA-FACE). Выбранные соотношения пиков показали корреляцию с фиброзом со значением AUROC 0,675, 0,736 и 0,754 при диагностике умеренного фиброза, выраженного фиброза и цирроза соответственно [34]. Эти эмпирические подходы имеют существенный недостаток – сложность анализа.

Кроме всех вышеописанных показателей, был идентифицирован ряд экспериментальных маркеров, специфич-

ных для печени. В недавнем исследовании 293 пациентов с ХГВ сывороточная концентрация трансферрина была ниже при прогрессирующем фиброзе и циррозе печени (F3, F4), чем при слабом фиброзе (F1, F2) [35]. Установлено, что сывороточные уровни бета-цепей комплемента C3 и C4 (синтезируются в печени), проанализированные с помощью двумерного гель-электрофореза, снижаются у пациентов с ХГС на стадии цирроза печени [36]. Количество асиалогликопротеиновых рецепторов клеток печени значительно уменьшается при выраженном фиброзе и циррозе печени [37].

Растворимая форма рецептора sH2a секретируется в плазму, при этом у здоровых людей сохраняется ее стойкая концентрация в сыворотке, а при сформированном циррозе отмечается значительное (трехкратное) ее уменьшение [38]. Исследование у пациентов с ХГС показало значение AUROC 0,72 для прогрессирующего фиброза. В комбинации с АЛТ значения AUROC равнялись 0,86 для выраженного фиброза и цирроза печени и 0,79 для умеренного фиброза [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя вышесказанное, можно предположить, что неинвазивные маркеры фиброза печени в настоящее время исследованы в достаточной степени для того, чтобы в будущем заменить биопсию печени в качестве нового золотого стандарта.

Доступные инструменты, такие как FIB-4, индекс де Ритиса и APRI, особенно в совокупности с визуализационными техниками, должны стать первым шагом в оценке фиброза печени и цирроза печени. Большую часть биопсий печени можно было избежать. Некоторые из экспериментальных сывороточных маркеров, особенно те, которые являются специфичными для печени, в сочетании с новыми методами визуализации и физическими методами могут занять центральную позицию и заменить биопсию в диагностике фиброза печени в ближайшем будущем. 

Поступила / Received: 01.04.2020

Поступила после рецензирования / Revised: 20.04.2020

Принята в печать / Accepted: 07.05.2020

Список литературы

- Lurie Y, Webb M., Cytter-Kuint R., Shteingart S., Lederkremer G.Z. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(41):11567–11583. doi: 10.3748/wjg.v21.i41.11567.
- Ahmad W., Ijaz B., Gull S., Asad S., Khaliq S., Jahan S. et al. A brief review on molecular, genetic and imaging techniques for HCV fibrosis evaluation. *Virol J.* 2011;8:53. doi: 10.1186/1743-422X-8-53.
- Liu T., Wang X., Karsdal M.A., Leeming D.J., Genovese F. Molecular serum markers of liver fibrosis. *Biomark Insights.* 2012;7:105–117. doi: 10.4137/BMI.S10009.
- Castera L., Pinzani M. Biopsy and non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis: does it take two to tango? *Gut.* 2010;59(7):861–866. doi: 10.1136/gut.2010.214650.
- Gressner O.A., Gao C. Monitoring fibrogenic progression in the liver. *Clin Chim Acta.* 2014;433:111–122. doi: 10.1016/j.cca.2014.02.021.
- Adams L.A. Non-invasive diagnosis of fibrosis in NAFLD, how reliable is it? EASL postgraduate course metabolic liver disease. In: Dufour J.-F., Ratzliff V., Tiig H. (eds.). *The International Liver Congress 2015.* Vienna, Austria, April 22–23, 2015; 2015. 112 p. Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/54d1/afbf2632f6a7c5bd1537f32550a86518b1.pdf>.
- McPherson S., Stewart S.F., Henderson E., Burt A.D., Day C.P. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2010;59(9):1265–1269. doi: 10.1136/gut.2010.216077.
- Lin Z.H., Xin Y.N., Dong Q.J., Wang Q., Jiang X.J., Zhan S.H. et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology.* 2011;53(3):726–736. doi: 10.1002/hep.24105.
- Zhu X., Wang L.C., Chen E.Q., Chen X.B., Chen L.Y., Liu L. et al. Prospective evaluation of FibroScan for the diagnosis of hepatic fibrosis compared with liver biopsy/AST platelet ratio index and FIB-4 in patients with chronic HBV infection. *Dig Dis Sci.* 2011;56(9):2742–2749. doi: 10.1007/s10620-011-1659-1.
- Usluer G., Erben N., Aykin N., Dagli O., Aydogdu O., Barut S. et al. Comparison of non-invasive fibrosis markers and classical liver biopsy in chronic hepatitis C. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31:1873–1878. doi: 10.1007/s10096-011-1513-6.
- Martin J., Khatri G., Gopal P., Singal A.G. Accuracy of ultrasound and non-invasive markers of fibrosis to identify patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 2015;60(6):1841–1847. doi: 10.1007/s10620-015-3531-1.
- Haseltine E.L., Penney M.S., George S., Kieffer T.L. Successful treatment with telaprevir-based regimens for chronic hepatitis C results in significant improvements to serum markers of liver fibrosis. *J Viral Hepat.* 2015;22(9):701–707. doi: 10.1111/jvh.12382.
- Papastergiou V., Stampori M., Llisgos P., Pselas C., Prodromidou K., Karatapanis S. Durability of a sustained virological response, late clinical sequelae, and long-term changes in aspartate aminotransferase to the platelet ratio index after successful treatment with peginterferon/ribavirin for chronic hepatitis C: a prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25(7):798–805. doi: 10.1097/MEG.0b013e32835eb8bf.
- Tapper E.B., Krajewski K., Lai M., Challies T., Kane R., Afdhal N., Lau D. Simple non-invasive biomarkers of advanced fibrosis in the evaluation of non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2014;2(4):276–280. doi: 10.1093/gastro/gou034.
- Xiao G., Yang J., Yan L. Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2015;61(1):292–302. doi: 10.1002/hep.27382.
- Stibbe K.J., Verveer C., Francke J., Hansen B.E., Zondervan P.E., Kuipers E.J. et al. Comparison of noninvasive assessment to diagnose liver fibrosis in chronic hepatitis B and C patients. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46(7–8):962–972. doi: 10.3109/00365521.2011.574725.
- Шентулина А.Ф., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Неинвазивные методы диагностики фиброза печени у больных первичным билиарным циррозом и первичным склерозирующим холангитом: роль непрямых сывороточных маркеров. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(3):52–63. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-52-63.
- Poynard T., Ngo Y., Munteanu M., Thabut D., Ratzliff V. Noninvasive Markers of Hepatic Fibrosis in Chronic Hepatitis B. *Curr Hepat Rep.* 2011;10(2):87–97. doi: 10.1007/s11901-011-0096-0.
- Poynard T., Moussalli J., Munteanu M., Thabut D., Lebray P., Rudler M. et al. Slow regression of liver fibrosis presumed by repeated biomarkers after virological cure in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2013;59(4):675–683. doi: 10.1016/j.jhep.2013.05.015.
- Chou R., Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2013;158(11):807–820. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00005.
- Щекотова А.П., Булатова И.А., Ройтман А.П. Чувствительность и специфичность определения гиалуроновой кислоты, коэффициента де Ритиса и васкулоэндотелиального фактора роста для диагностики хронического гепатита и цирроза печени. *Пермский медицинский журнал.* 2013;4(4):84–90. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20226896>.
- Boursier J., Brochard C., Bertrais S., Michalak S., Gallois Y., Fouchard-Hubert I. et al. Combination of blood tests for significant fibrosis and cirrhosis improves the assessment of liver-prognosis in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(2):178–188. doi: 10.1111/apt.12813.
- Valva P., Casciato P., Diaz Carrasco J.M., Galdame A., Galdame O., Galoppo M.C. et al. The role of serum biomarkers in predicting fibrosis progression in pediatric and adult hepatitis C virus chronic infection. *PLoS One.* 2011;6(8):e23218. doi: 10.1371/journal.pone.0023218.
- European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology.* 2015;63(1):237–264. doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.006.
- Li F., Zhu C.L., Zhang H., Huang H., Wei Q., Zhu X., Cheng X.Y. Role of hyaluronic acid and laminin as serum markers for predicting significant fibrosis

- in patients with chronic hepatitis B. *Braz J Infect Dis.* 2012;16(1):9–14. doi: 10.1016/S1413-8670(12)70267-2.
26. Lavallard VJ., Bonnafous S., Patouraux S., Saint-Paul M.C., Rousseau D., Anty R. et al. Serum markers of hepatocyte death and apoptosis are non invasive biomarkers of severe fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *PLoS One.* 2011;6(3):e17599. doi: 10.1371/journal.pone.0017599.
 27. Liu X., Wan X., Li Z., Lin C., Zhan Y., Lu X. Golgi protein 73(GP73), a useful serum marker in liver diseases. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(8):1311–1316. doi: 10.1515/CCLM.2011.640.
 28. Morota K., Nakagawa M., Sekiya R., Hemken P.M., Sokoll L.J., Elliott D. et al. A comparative evaluation of Golgi protein-73, fucosylated hemopexin, α -fetoprotein, and PIVKAll in the serum of patients with chronic hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(4):711–718. doi: 10.1515/CCLM.2011.097.
 29. Булатова И.А., Шекотова А.П., Насыбуллина Н.И., Падучева С.В., Шекотов В.В. Лабораторные маркеры поражения печени при хроническом гепатите С. *Современные технологии в медицине.* 2017;9(3):87–92. Режим доступа: <https://readera.ru/14317125>.
 30. Aoki Y., Sugiyama M., Murata K., Yoshio S., Kurosaki M., Hashimoto S. et al. Association of serum IFN- λ 3 with inflammatory and fibrosis markers in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol.* 2015;50(8):894–902. doi: 10.1007/s00535-014-1023-2.
 31. Cheung K.J., Tillemann K., Deforce D., Colle I., Moreno C., Gustot T., Van Vlierberghe H. Usefulness of a novel serum proteome-derived index FI-PRO (fibrosis-protein) in the prediction of fibrosis in chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23(8):701–710. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283471b74.
 32. Ho A.S., Cheng C.C., Lee S.C., Liu M.L., Lee J.Y., Wang W.M., Wang C.C. Novel biomarkers predict liver fibrosis in hepatitis C patients: alpha 2 macroglobulin, vitamin D binding protein and apolipoprotein AI. *J Biomed Sci.* 2010;17(1):58. doi: 10.1186/1423-0127-17-58.
 33. Ito K., Kuno A., Ikehara Y., Sugiyama M., Saito H., Aoki Y. et al. LecT-Hepa, a glyco-marker derived from multiple lectins, as a predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Hepatology.* 2012;56(4):1448–1456. doi: 10.1002/hep.25815.
 34. Qu Y., Gao C.F., Zhou K., Zhao Y.P., Xu M.Y., Lu L.G. Serum N-glycomic markers in combination with panels improves the diagnosis of chronic hepatitis B. *Ann Hepatol.* 2012;11(2):202–212. Available at: <https://europepmc.org/article/med/22345337>.
 35. Cho H.J., Kim S.S., Ahn S.J., Park J.H., Kim D.J., Kim Y.B. et al. Serum transferrin as a liver fibrosis biomarker in patients with chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol.* 2014;20(4):347–354. doi: 10.3350/cmh.2014.20.4.347.
 36. Gangadharan B., Antrobus R., Chittenden D., Rossa J., Bapat M., Klenerman P. et al. New approaches for biomarker discovery: the search for liver fibrosis markers in hepatitis C patients. *J Proteome Res.* 2011;10(5):2643–2650. doi: 10.1021/pr101077c.
 37. Du S., Mao Y., Tong J., Li F., Che L., Li S. et al. A novel liver function evaluation system using radiopharmacokinetic modeling of technetium-99m-DTPA-galactosyl human serum albumin. *Nucl Med Commun.* 2013;34(9):893–899. doi: 10.1097/MNM.0b013e328362e7c7.
 38. Benyair R., Kondratyev M., Veselkin E., Tolchinsky S., Shenkman M., Lurie Y., Lederkremer G.Z. Constant serum levels of secreted asialoglycoprotein receptor sH2a and decrease with cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2011;17(48):5305–5309. doi: 10.3748/wjg.v17i48.5305.
 39. Veselkin E., Kondratyev M., Lurie Y., Ron E., Santo M., Reif S. et al. A secreted form of the asialoglycoprotein receptor, sH2a, as a novel potential noninvasive marker for liver fibrosis. *PLoS One.* 2011;6(11):e27210. doi: 10.1371/journal.pone.0027210.
 1. Lurie Y., Webb M., Cytter-Kuint R., Shteingart S., Lederkremer G.Z. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(41):11567–11583. doi: 10.3748/wjg.v21.i41.11567.
 2. Ahmad W., Ijaz B., Gull S., Asad S., Khaliq S., Jahan S. et al. A brief review on molecular, genetic and imaging techniques for HCV fibrosis evaluation. *Virol J.* 2011;8:53. doi: 10.1186/1743-422X-8-53.
 3. Liu T., Wang X., Karsdal M.A., Leeming D.J., Genovese F. Molecular serum markers of liver fibrosis. *Biomark Insights.* 2012;7:105–117. doi: 10.4137/BMI.S10009.
 4. Castera L., Pinzani M. Biopsy and non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis: does it take two to tango? *Gut.* 2010;59(7):861–866. doi: 10.1136/gut.2010.214650.
 5. Gressner O.A., Gao C. Monitoring fibrogenic progression in the liver. *Clin Chim Acta.* 2014;433:111–122. doi: 10.1016/j.cca.2014.02.021.
 6. Adams L.A. Non-invasive diagnosis of fibrosis in NAFLD, how reliable is it? EASL postgraduate course metabolic liver disease. In: Dufour J.-F., Ratzliff V., Tilg H. (eds.). *The International Liver Congress 2015.* Vienna, Austria, April 22–23, 2015; 2015. 112 p. Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/54d1/afbf62632f6a7c5bd15373f32550a86518b1.pdf>.
 7. McPherson S., Stewart S.F., Henderson E., Burt A.D., Day C.P. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2010;59(9):1265–1269. doi: 10.1136/gut.2010.216077.
 8. Lin Z.H., Xin Y.N., Dong Q.J., Wang Q., Jiang X.J., Zhan S.H. et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology.* 2011;53(3):726–736. doi: 10.1002/hep.24105.
 9. Zhu X., Wang L.C., Chen E.Q., Chen X.B., Chen L.Y., Liu L. et al. Prospective evaluation of FibroScan for the diagnosis of hepatic fibrosis compared with liver biopsy/AST platelet ratio index and FIB-4 in patients with chronic HBV infection. *Dig Dis Sci.* 2011;56(9):2742–2749. doi: 10.1007/s10620-011-1659-1.
 10. Usluer G., Erben N., Aykin N., Dagli O., Aydogdu O., Barut S. et al. Comparison of non-invasive fibrosis markers and classical liver biopsy in chronic hepatitis C. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31:1873–1878. doi: 10.1007/s10096-011-1513-6.
 11. Martin J., Khatri G., Gopal P., Singal A.G. Accuracy of ultrasound and non-invasive markers of fibrosis to identify patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 2015;60(6):1841–1847. doi: 10.1007/s10620-015-3531-1.
 12. Haseltine E.L., Penney M.S., George S., Kieffer T.L. Successful treatment with telaprevir-based regimens for chronic hepatitis C results in significant improvements to serum markers of liver fibrosis. *J Viral Hepat.* 2015;22(9):701–707. doi: 10.1111/jvh.12382.
 13. Papastergiou V., Stampori M., Lligos P., Pselas C., Prodromidou K., Karatapanis S. Durability of a sustained virological response, late clinical sequelae, and long-term changes in aspartate aminotransferase to the platelet ratio index after successful treatment with peginterferon/ribavirin for chronic hepatitis C: a prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25(7):798–805. doi: 10.1097/MEG.0b013e32835eb8bf.
 14. Tapper E.B., Krajewski K., Lai M., Challies T., Kane R., Afzal N., Lau D. Simple non-invasive biomarkers of advanced fibrosis in the evaluation of non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2014;2(4):276–280. doi: 10.1093/gastro/gou034.
 15. Xiao G., Yang J., Yan L. Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: a systemic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2015;61(1):292–302. doi: 10.1002/hep.27382.
 16. Stibbe K.J., Verveer C., Francke J., Hansen B.E., Zondervan P.E., Kuipers E.J. et al. Comparison of noninvasive assessment to diagnose liver fibrosis in chronic hepatitis B and C patients. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46(7–8):962–972. doi: 10.3109/00365521.2011.574725.
 17. Sheptulina A.F., Shirokova Ye.N., Ivashkin V.T. Noninvasive diagnostic methods of liver fibrosis in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: role of indirect serological markers. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;26(3):52–63. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-52-63.
 18. Poynard T., Ngo Y., Munteanu M., Thabut D., Ratzliff V. Noninvasive Markers of Hepatic Fibrosis in Chronic Hepatitis B. *Curr Hepat Rep.* 2011;10(2):87–97. doi: 10.1007/s11901-011-0096-0.
 19. Poynard T., Moussalli J., Munteanu M., Thabut D., Lebray P., Rudler M. et al. Slow regression of liver fibrosis presumed by repeated biomarkers after virological cure in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2013;59(4):675–683. doi: 10.1016/j.jhep.2013.05.015.
 20. Chou R., Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2013;158(11):807–820. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00005.
 21. Schekotova A.P., Bulatova I.A., Roitman A.P. Sensitivity and specificity of hyaluronic acid, de Ritis coefficient and vasculoendothelial growth factor determination for diagnosis of chronic hepatitis and hepatic cirrhosis. *Perm Medical Journal.* 2013;4(4):84–90. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20226896>.
 22. Boursier J., Brochard C., Bertrais S., Michalak S., Gallois Y., Fouchard-Hubert I. et al. Combination of blood tests for significant fibrosis and cirrhosis improves the assessment of liver-prognosis in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(2):178–188. doi: 10.1111/apt.12813.
 23. Valva P., Casciato P., Diaz Carrasco J.M., Gadano A., Galdame O., Galoppo M.C. et al. The role of serum biomarkers in predicting fibrosis progression in pediatric and adult hepatitis C virus chronic infection. *PLoS One.* 2011;6(8):e23218. doi: 10.1371/journal.pone.0023218.
 24. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-

- invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology*. 2015;63(1):237–264. doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.006.
25. Li F, Zhu C.L., Zhang H., Huang H., Wei Q., Zhu X., Cheng X.Y. Role of hyaluronic acid and laminin as serum markers for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Braz J Infect Dis*. 2012;16(1):9–14. doi: 10.1016/S1413-8670(12)70267-2.
 26. Lavallard V.J., Bonnafous S., Patouraux S., Saint-Paul M.C., Rousseau D., Anty R. et al. Serum markers of hepatocyte death and apoptosis are non invasive biomarkers of severe fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *PLoS One*. 2011;6(3):e17599. doi: 10.1371/journal.pone.0017599.
 27. Liu X., Wan X., Li Z., Lin C., Zhan Y., Lu X. Golgi protein 73(GP73), a useful serum marker in liver diseases. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(8):1311–1316. doi: 10.1515/CCLM.2011.640.
 28. Morota K., Nakagawa M., Sekiya R., Hemken P.M., Sokoll L.J., Elliott D. et al. A comparative evaluation of Golgi protein-73, fucosylated hemopexin, α -fetoprotein, and PIVKAll in the serum of patients with chronic hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(4):711–718. doi: 10.1515/CCLM.2011.097.
 29. Bulatova I.A., Shchyokotova A.P., Nasibullina N.I., Paducheva S.V., Shchyokotov V.V. Laboratory markers of liver damage in chronic hepatitis C. *Sovremennye tekhnologii v meditsine = Modern Technologies in Medicine*. 2017;9(3):87–92. (In Russ.) Available at: <https://readera.ru/14317125>.
 30. Aoki Y., Sugiyama M., Murata K., Yoshio S., Kurosaki M., Hashimoto S. et al. Association of serum IFN- λ 3 with inflammatory and fibrosis markers in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol*. 2015;50(8):894–902. doi: 10.1007/s00535-014-1023-2.
 31. Cheung K.J., Tilleman K., Deforce D., Colle I., Moreno C., Gustot T., Van Vlierberghe H. Usefulness of a novel serum proteome-derived index FI-PRO (fibrosis-protein) in the prediction of fibrosis in chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(8):701–710. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283471b74.
 32. Ho A.S., Cheng C.C., Lee S.C., Liu M.L., Lee J.Y., Wang W.M., Wang C.C. Novel biomarkers predict liver fibrosis in hepatitis C patients: alpha 2 macroglobulin, vitamin D binding protein and apolipoprotein AI. *J Biomed Sci*. 2010;17(1):58. doi: 10.1186/1423-0127-17-58.
 33. Ito K., Kuno A., Ikehara Y., Sugiyama M., Saito H., Aoki Y. et al. Lect-Hepa, a glyco-marker derived from multiple lectins, as a predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Hepatology*. 2012;56(4):1448–1456. doi: 10.1002/hep.25815.
 34. Qu Y., Gao C.F., Zhou K., Zhao Y.P., Xu M.Y., Lu L.G. Serum N-glycomic markers in combination with panels improves the diagnosis of chronic hepatitis B. *Ann Hepatol*. 2012;11(2):202–212. Available at: <https://europepmc.org/article/med/22345337>.
 35. Cho H.J., Kim S.S., Ahn S.J., Park J.H., Kim D.J., Kim Y.B. et al. Serum transferin as a liver fibrosis biomarker in patients with chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol*. 2014;20(4):347–354. doi: 10.3350/cmh.2014.20.4.347.
 36. Gangadharan B., Antrobus R., Chittenden D., Rossa J., Bapat M., Klenerman P. et al. New approaches for biomarker discovery: the search for liver fibrosis markers in hepatitis C patients. *J Proteome Res*. 2011;10(5):2643–2650. doi: 10.1021/pr101077c.
 37. Du S., Mao Y., Tong J., Li F., Che L., Li S. et al. A novel liver function evaluation system using radiopharmacokinetic modeling of technetium-99m-DTPA-galactosyl human serum albumin. *Nucl Med Commun*. 2013;34(9):893–899. doi: 10.1097/MNM.0b013e328362e7c7.
 38. Benyair R., Kondratyev M., Veselkin E., Tolchinsky S., Shenkman M., Lurie Y., Lederkremer G.Z. Constant serum levels of secreted asialoglycoprotein receptor sH2a and decrease with cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2011;17(48):5305–5309. doi: 10.3748/wjg.v17.i48.5305.
 39. Veselkin E., Kondratyev M., Lurie Y., Ron E., Santo M., Reif S. et al. A secreted form of the asialoglycoprotein receptor, sH2a, as a novel potential noninvasive marker for liver fibrosis. *PLoS One*. 2011;6(11):e27210. doi: 10.1371/journal.pone.0027210.

Информация об авторах:

Кулебина Елена Анатольевна, педиатр, гастроэнтеролог, аспирант гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; e-mail: e.kulebina@gmail.com

Сурков Андрей Николаевич, д.м.н., заведующий гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7; e-mail: surkov@nczd.ru

Information about the authors:

Elena A. Kulebina, pediatrician, gastroenterologist, Postgraduate Student of the Department of Gastroenterology with a Hepatology Group, National Medical Research Center for Children's Health state autonomous institution of the Russian Federation Ministry of Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovskiy Prospect, Moscow, 119926, Russia; e-mail: e.kulebina@gmail.com

Andrey N. Surkov, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Gastroenterology with a Hepatology Group, National Medical Research Center for Children's Health state autonomous institution of the Russian Federation Ministry of Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovskiy Prospect, Moscow, 119926, Russia; Associate Professor of the Department of Pediatrics of the Faculty of Pediatrics, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: surkov@nczd.ru