



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2020 | № 21

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ПОЛИКЛИНИКА

OUTPATIENT CLINIC 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

Ответственный за выпуск: Ксения Кириллова

Редакторы: Людмила Головина,
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,
набережная 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 30 декабря 2020 г.

Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного
аудита ABC

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

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

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



Founder and publisher:
Remedium Group LLC

Editor in Chief:

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

Editorial office:

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

Responsible to sign-off: Ksenia Kirillova

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

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Mariya Manzyuk, Sergey Palilov,
Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:

Marina Tkacheva, Andrey Kachalin,
podpiska@remedium.ru

Cover Author: Vladimir Tsesler©

Address of the founder and editorial office:

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

Tel./fax: +7 (495) 780-34-25 (multi-line).

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of Remedium Group LLC: www.remedium.ru

Website of the journal: www.med-sovet.pro

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

Certificate of Registration of Print Media
No.ФC77-30814 of December 26, 2007
Catalogue Press of Russia – subscription
index 88144.

Russian Post Catalog – subscription
index П5802

Included in the List of the Leading Peer-
Reviewed Journals of the Higher Attestation
Commission of the Russian Federation. Author's
materials are those of the author(s) and do not
necessarily reflect the opinion of the editorial
office, exclusive (property) rights belong to the
editorial office from the date of receipt of materials. Any reproduction of materials is allowed
with reference to the magazine.

The editorial board is not responsible for the
content of advertisements.

Any reproduction of materials is allowed with
reference to the magazine

Printing house "Graphica" Ltd.: 5 Novolesnaya,
Moscow.

The Issue was sent to the printer on December 30, 2020.
The circulation is 40,000 copies. Free market price.
The circulation is certified by the Bureau of
Circulation Audit ABC

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 21 issues per year

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

Главный редактор журнала и номера:

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

Редакционный совет:

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

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

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

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

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

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

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

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

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*)

Доля О.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Жукова О.В., д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов; Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы; (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

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*)

Корсунская И.М., д.м.н., профессор, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Фриго Н.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

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 of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

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

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

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

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

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

A.A. Vigel, 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*)

O.V. Dolya, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

O.V. Zhukova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Peoples' Friendship University of Russia; Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of Moscow Health Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

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*)

I.M. Korsunskaya, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia) (*dermatovenerology*)

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. Melnikova, 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, Saint 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. Svislushkin, 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. Shlyakhto, 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, Belarus) (*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*)

N.V. Frigo, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

E.G. Khilkevich, 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

А.А. Шикалева, М.Л. Максимов, Н.М. Киселева
Ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизин/кексин
типа 9 (PCSK9) в лечении дислипидемии. 12

Э.И. Полозова, Е.В. Пузанова, А.А. Сеськина, Н.С. Нефедов
Взаимосвязь факторов риска и ремоделирования сердца
у больных метаболическим синдромом и артериальной
гипертензией. 19

М.В. Леонова
Лекарственно-индуцированные аритмии. 26

Неврология

Ю.Н. Максимов, Д.Х. Хайбуллина, Ф.И. Девликамова
Оценка эффективности комплексного препарата
витаминов группы В в комбинированной терапии
поясничных радикулопатий. 42

О.Г. Гутянский, А.Н. Зарубин
Применение толперизона в комплексной терапии
мышечно-тонического синдрома у людей с высоким
уровнем физической активности. 49

О.А. Шавловская, Н.И. Шавловский, Ю.Д. Юхновская
Возможности коррекции проявлений хронической ишемии
мозга в амбулаторно-поликлинической практике. 61

Н.В. Пизова
Боль в спине. 70

В.А. Головачева, А.А. Головачева
Ведение пациента с болевой формой диабетической
полиневропатии: описание клинического случая. 78

Пульмонология, ЛОР

А.А. Кривопапов, П.А. Шамкина
Топические деконгестанты в практике
врача-оториноларинголога. 84

И.В. Демко, Н.В. Гордеева, А.Ю. Крапошина, М.Г. Мамаева,
И.А. Соловьева
Опыт применения двойной бронходилатационной
терапии у пациентов с ХОБЛ. 90

В.В. Салухов, М.А. Харитонов, Е.В. Крюков, Т.В. Степанова,
А.В. Николаев, Ю.В. Рудаков, А.Б. Богомолов, А.А. Чугунов
Актуальные вопросы диагностики, обследования и лечения
больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией
в различных странах и континентах. 96

Г.В. Лавренова, М.С. Зайнчуковский, К.Ц. Жамакочян,
М.И. Малышева
Пути профилактики острой вирусной инфекции
и ее бактериальных осложнений. 103

Гастроэнтерология

О.Н. Минушкин, Т.Б. Топчий, Е.Г. Бурдина, Е.В. Новоженнова,
Ю.Е. Тугова
Билиарный сладж как стадия желчнокаменной болезни:
успехи и сложности лечения. 110

И.Г. Пахомова, Г.Ю. Кнорринг, Т.Н. Кочегура, Е.Ю. Павлова
Дифференцированный подход к выбору ИПП у пациента
с ГЭРБ в практике врача амбулаторного звена
на клиническом примере. 118

С.С. Леденцова, Н.И. Гуляев, С.И. Ситкин, П.В. Селиверстов
Акне как внекишечное проявление целиакии.
Подходы к терапии. 126

М.В. Маевская
Особенности терапии неалкогольной жировой болезни
печени у коморбидных пациентов. 136

Е.Ю. Плотникова

Уникальный штамм *Bifidobacterium longum* и его
эффективность при синдроме раздраженного кишечника. 144

Эндокринология

С.И. Жукова, И.Д. Каннер, Т.М. Мамонтова,
Е.М. Шеломенцева, М.Л. Максимов
Роль Т-регуляторных клеток в аутоиммунном тиреоидите. 152

Е.В. Бирюкова, И.А. Морозова, С.В. Родионова
Сахарный диабет 2-го типа: терапевтические стратегии
сахароснижающей терапии в свете доказательной
медицины. 160

А.Ф. Вербовой, Т.В. Ломонова
Содержание адипокинов у женщин с гипотиреозом
и сахарным диабетом 2-го типа. 170

Урология

Н.В. Стуров, С.В. Попов, И.Ю. Шмельков
Факторы риска развития микозов мочевыводящих путей. 178

Гинекология

О.В. Якушевская
Протективный эффект золедроновой кислоты
при переходе от длительной терапии остеопороза
деносумабом. 185

В.Н. Касян, Л.В. Адамян
Вазомоторные симптомы климактерия: только ли приливы
жара? Альтернативные (негормональные) методы коррекции
с доказанной эффективностью (обзор литературы). 192

Е.В. Кульчавеня, Л.С. Трейвиш, В.В. Прокудина
Остеопороз у женщин в менопаузе/постменопаузе:
что делать? 200

Г.И. Телеева, Л.С. Целкович, Р.Б. Балтер, Т.В. Иванова,
А.Р. Ибрагимова, А.Ю. Рябов
Особенности состояния здоровья женщин
с пролапсом гениталий. 210

Инфекции

В.В. Салухов, Е.А. Ковалевская
Витамин D – стратегический удар по коронавирусной
инфекции. 218

В.В. Салухов, Н.И. Гуляев, Е.В. Дорохина
Оценка системных воспалительных реакций
и коагулопатии на фоне гормональной терапии
при ковид-ассоциированном поражении легких. 230

Практика

О.А. Громова, И.Ю. Торшин, А.В. Гилельс, И.К. Томилова
Эффекты включения альфакальцидола в комплексные
реабилитационные программы пациенток с возрастным
птозом лица. 238

Т.Н. Сафонова, З.В. Сурнина, Г.В. Зайцева
Сравнительная характеристика осмолярности,
слезопродукции и состояния эпителия роговицы после
инстилляций препаратов Визомитин и гипромеллозы. 249

А.Л. Мелкумян, А.Л. Берковский, С.А. Васильев, Е.В. Сергеева
Тромботические заболевания и состояния – диагностика
и контроль антикоагулянтной терапии. 256

Д.В. Романов, П.Г. Юзбашян
Острая инсомния: опыт применения доксиламина. 267

Ю.Л. Корсакова, Е.Ю. Логинова, Е.Е. Губарь, Т.В. Коротаева
Характеристика больных псориазическим артритом,
получающих лечение устекинумабом.
Данные реальной клинической практики. 274

Content

News, discoveries and events 7

Cardiology

A.A. Shikaleva, M.L. Maximov, N.M. Kiseleva
 Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)
 inhibitors in the treatment of dyslipidemia 12

E.I. Polozova, E.V. Puzanova, A.A. Seskina, N.S. Nefedov
 The relationship of risk factors and heart remodeling in patients
 with metabolic syndrome and arterial hypertension 19

M.V. Leonova
 Drug-induced arrhythmias 26

Neurology

Y.N. Maksimov, D.Kh. Khaibullina, F.I. Devlikamova
 Evaluation of the efficacy of a vitamin B complex
 supplement in the combination treatment of lumbar
 radiculopathy 42

O.G. Gutianskii, A.N. Zarubin
 Tolperisone in the combination treatment of muscular
 tonic syndrome in individuals with a high level of physical
 activity 49

O.A. Shavlovskaya, N.I. Shavlovskiy, Y.D. Yukhnovskaya
 Possibilities of chronic brain ischemia manifestations
 correction in outpatient practice 61

N.V. Pizova
 Back pain 70

V.A. Golovacheva, A.A. Golovacheva
 Management of patients with painful diabetic neuropathy:
 clinical case report 78

Bronchopulmonology, otorhinolaryngology

A.A. Krivopalov, P.A. Shamkina
 Topical decongestants in otorhinolaryngologist practice ...84

I.V. Demko, N.V. Gordeeva, A.Yu. Kraposhina, M.G. Mamaeva,
 I.A. Soloveva
 Experience of using double bronchodilation therapy
 in patients with COPD 90

V.V. Salukhov, M.A. Kharitonov, E.V. Kryukov, T.V. Stepanova,
 A.V. Nikolaev, Y.V. Rudakov, A.B. Bogomolov, A.A. Chugunov
 Topical issues of diagnostics, examination and treatment
 of patients with COVID-19-associated pneumonia
 in different countries and continents 96

G.V. Lavrenova, M.S. Zaynchukovskiy, K.T. Zhamakochyan,
 M.I. Malysheva
 Ways to prevent acute viral infection and its bacterial
 complications 103

Gastroenterology

O.N. Minushkin, T.B. Topchiy, E.G. Burdina, E.V. Novozhenova,
 Y.E. Tugova
 Biliary sludge as a stage of gallstone disease: the successes
 and difficulties of treatment 110

I.G. Pakhomova, G.Yu. Knorrin, T.N. Kochegura, E.Yu. Pavlova
 Differentiated approach to the choice of PPI in a patient
 with GERD in the practice of an outpatient
 (with a clinical case) 118

S.S. Ledentsova, N.I. Gulyaev, S.I. Sitkin, P.V. Seliverstov
 Acne as a common extraintestinal manifestation of celiac
 disease. Treatment approaches 126

M.V. Maevskaya
 Features of the therapy of non-alcoholic fatty liver disease
 in comorbid patients 136

E.Yu. Plotnikova

Unique strain of *Bifidobacterium longum* and its efficacy
 in irritable bowel syndrome 144

Endocrinology

S.I. Zhukova, I.D. Kanner, T.M. Mamontova, E.M. Shelomentceva,
 M.L. Maximov
 The role of regulatory T cells in autoimmune thyroiditis ...152

E.V. Biryukova, I.A. Morozova, S.V. Rodionova
 Type 2 diabetes: evidence-based medicine approach
 to glucose-lowering therapy 160

A.F. Verbovoy, T.V. Lomonova
 The content of adipokines in women with hypothyroidism
 and type 2 diabetes mellitus 170

Urology

N.V. Sturov, S.V. Popov, I.Yu. Shmelkov
 Risk factors of the fungal urinary tract infections 178

Gynecology

O.V. Yakushevskaya
 Potential protective effect of zoledronic acid when
 switching from long-term therapy of osteoporosis
 with denosumab 185

V.N. Kasyan, L.V. Adamyan
 Vasomotor menopausal symptoms: is it just hot flashes?
 Alternative non-hormonal methods of treatment
 with proven effectiveness (literature review) 192

E.V. Kulchavenya, L.S. Treyvish, V.V. Prokudina
 Osteoporosis in women in menopause/postmenopause:
 what to do? 200

G.I. Teleeva, L.S. Tselkovich, R.B. Balter, T.V. Ivanova,
 A.R. Ibragimova, A.U. Ryabov
 Features of the health status of women
 with genital prolapse 210

Infections

V.V. Salukhov, E.A. Kovalevskaya
 Vitamin D is a strategic blow to coronavirus infection 218

V.V. Salukhov, N.I. Gulyaev, E.V. Dorokhina
 Assessment of systemic inflammatory reactions and
 coagulopathy against the background of hormonal therapy
 in covid-associated lung damage 230

Practice

O.A. Gromova, I.Yu. Torshin, A.V. Gilels, I.K. Tomilova
 Effects of the inclusion of alfacalcidol in complex
 rehabilitation programs for patients with age-related
 facial ptosis 239

T.N. Safonova, Z.V. Surnina, G.V. Zaitseva
 Comparative characteristics of osmolarity, tear production
 and state of the corneal epithelium after instillations
 of the preparations Visomitin and hypromellose 249

A.L. Melkumyan, A.L. Berkovskiy, S.A. Vasiliev, E.V. Sergeeva
 Thrombotic diseases and conditions – diagnosis and
 monitoring of anticoagulant therapy 256

D.V. Romanov, P.G. Iuzbashian
 Acute insomnia: experience of treatment with doxylamine ..267

Y.L. Korsakova, E.Yu. Loginova, E.E. Gubar, T.V. Korotaeva
 Characteristics of patients with psoriatic arthritis
 treated with ustekinumab. Evidence from real-life
 clinical practice 274

Ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) в лечении дислипидемии

А.А. Шикалева¹, ORCID: 0000-0003-1798-0490, e-mail: shikaleva@gmail.com

М.Л. Максимов^{2,3✉}, ORCID: 0000-0002-8979-8084, e-mail: maksim_maksimov@mail.ru

Н.М. Киселева³, ORCID: 0000-0003-1754-9051, e-mail: kiseleva.67@mail.ru

¹ Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

² Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Одним из ведущих факторов патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний является дислипидемия, которая вносит существенный вклад в смертность. Представители разных групп гиполипидемических препаратов могут отличаться по характеру и степени выраженности влияния на липидный спектр крови. Недавно появился новый класс лекарств, ингибиторы PCSK9, активность которых связана с белком, участвующим в контроле рецепторов липопротеинов низкой плотности. В клинической практике эта группа представлена препаратами моноклональных антител эволокумабом и алирокумабом. Ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 являются перспективными препаратами для применения в комбинированной гиполипидемической терапии, которые пока, учитывая результаты клинических исследований, можно рекомендовать в третью очередь после статинов и эзетимиба. Однако важно отметить их достаточную безопасность, что позволяет назначать данные препараты в тройной комбинации в плюс к двум имеющимся уже в фармакотерапии у пациента препаратам первой линии. Дальнейшее изучение PCSK9, очевидно, позволит расширить спектр их применения от лечения семейной гиперхолестеринемии до показаний в случаях ограничения приема статинов и необходимости более выраженного липидснижающего эффекта с целью достижения целевых уровней холестерина.

Ключевые слова: пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9, PCSK9, рецептор ЛПНП, дислипидемия, статины, холестерин, гиперлипидемия

Для цитирования: Шикалева А.А., Максимов М.Л., Киселева Н.М. Ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) в лечении дислипидемии. *Медицинский совет*. 2020;(21):12–18. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-12-18.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors in the treatment of dyslipidemia

Anastasia A. Shikaleva¹, ORCID: 0000-0003-1798-0490, e-mail: shikaleva@gmail.com

Maxim L. Maximov^{2,3✉}, ORCID: 0000-0002-8979-8084, e-mail: maksim_maksimov@mail.ru

Nina M. Kiseleva³, ORCID: 0000-0003-1754-9051, e-mail: kiseleva.67@mail.ru

¹ Kazan State Medical University; 49, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia

² Kazan State Medical Academy; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Dyslipidemia makes a substantial contribution to the mortality as one of the leading pathogenetic factors for cardiovascular diseases. The nature and degree of the effect on the blood lipid spectrum may vary in the lipid-lowering drugs from different groups. Recently, a new class of PCSK9 inhibitors has been developed, which activity is associated with a protein involved in the low-density lipoprotein receptor control. In clinical practice, this group is represented by monoclonal antibody drugs evolocumab and alirocumab. The proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors are promising drugs to be used in the combination lipid-lowering therapy, which, given the results of clinical trials, can be recommended at this point on a third-priority basis after statins and ezetimibe. However, it is vital to indicate that these drugs have a sufficient safety profile, which makes it possible to prescribe these drugs in a triple combination adding it to the two first-line drugs regimen which patients had been given before. It is obvious that further study of PCSK9 will expand the range of their use for the treatment of familial hypercholesterolemia up to indications in cases where statins are limited and a more pronounced lipid-lowering effect is required to achieve target cholesterol levels.

Keywords: proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9, LDL receptor, dyslipidemia, statins, cholesterol, hyperlipidemia

For citation: Shikaleva A.A., Maximov M.L., Kiseleva N.M. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors in the treatment of dyslipidemia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):12–18. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-12-18.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются причиной более 4,3 млн смертей ежегодно в Европе и составляют 54% всех случаев смерти среди женщин и 43% у мужчин. Основными формами сердечно-сосудистых заболеваний являются артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания. В России от сердечно-сосудистых заболеваний ежегодно умирает около 1 млн 300 тыс. человек. Это составляет более 55% от числа всех смертей. Кроме того, распространенность некоторых факторов риска, а именно сахарного диабета (СД) и ожирения, растет¹ [1].

Одним из ведущих факторов патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний является дислипидемия (ДЛП), которая вносит существенный вклад в общую смертность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. ДЛП могут развиваться в результате аномалий генов, которые регулируют функции рецепторов, ферментов или транспортных белков, участвующих в липидном обмене. В этих случаях они проявляются как семейные (наследственные) нарушения липидного метаболизма и относятся к первичным или моногенным ДЛП. Но в большинстве случаев они являются следствием сочетания генетических влияний с факторами внешней среды: никотиновой зависимостью, нарушением диеты, малоподвижным образом жизни и пр. [2–4].

Гиперлипидемии (ГЛП) – состояния, сопровождающиеся патологическим повышением уровня липидов плазмы крови, вносят существенный вклад в развитие атеросклероза. При повышении уровня холестерина говорят о гиперхолестеринемии, триглицеридов – о гипертриглицеридемии. Под комбинированной гиперлипидемией понимают одновременное повышение холестерина и триглицеридов. Термины «гиперлипидемия» и «гиперлипидопропротеидемия» являются обобщающими. Стратегию

лечения и профилактики гиперлипидемии, дислипидемии составляют изменение образа жизни и назначение липидснижающей терапии [2–6].

КЛАССЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

В зависимости от увеличения и соотношения концентраций в плазме крови различных классов ЛП выделяют классы ГЛП в соответствии с классификацией Фредриксона, принятой ВОЗ (табл. 1) [4–7].

В повседневной практике чаще встречаются ГЛП IIa, IIb и IV типов. ГЛП I, III и V типов встречаются редко. ГЛП того ли иного вида являются, по существу, лабораторным феноменом, а не клиническим синдромом или нозологической формой. Недостатком этой классификации является то, что она не учитывает уровень антиатерогенных ЛВП и не отражает этиологических моментов ГЛП [4–7].

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

Клиническая классификация ГЛП предполагает выделение первичных и вторичных ее форм (табл. 2).

Вторичные ГЛП осложняют течение ряда заболеваний и синдромов, а также могут возникнуть при применении некоторых ЛС. Поэтому в подобных случаях ведущее значение принадлежит диагностике и лечению основного заболевания, при этом эффективность терапии находится в прямой зависимости с позитивными сдвигами липидного спектра крови. Больным с необратимыми органическими изменениями (билиарный цирроз печени, хронические заболевания почек) может потребоваться гиполипидемическая терапия.

Наиболее частыми причинами вторичных ДЛП являются:

- сахарный диабет 2-го типа;
- хроническая почечная недостаточность;
- нефротический синдром;
- гипотиреоз;
- гиперурикемия;
- ожирение;
- избыточное употребление алкоголя;
- холестаз;

¹ WHO / Cardiovascular diseases (CVDs) / Fact sheet / Updated May 2017. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>; ВОЗ / 10 ведущих причин смерти в мире / Информационный бюллетень Январь 2017 г. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>; Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Здравоохранение в России. Заболеваемость населения по основным классам, группам и отдельным болезням по Российской Федерации 2017. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/zdrav17.pdf>.

● **Таблица 1.** Классификация гиперлипидопропротеидемий (Фредриксона) [4–7]

● **Table 1.** Fredrickson classification of hyperlipoproteinemias [4–7]

Тип ГЛП	Повышенный уровень	ХС	ТГ	Атерогенность	Встречаемость	Возможные клинические проявления
I	Хиломикроны	N	↑↑↑↑	Не доказана	<1%	Ожирение, приступы болей в животе, гепатоспленомегалия
IIa	ЛПНП	↑↑	N	+++	10%	Липоидная дуга роговицы, ИБС, артериальная гипертензия
IIb	ЛПНП и ЛПОНП	↑↑	↑↑	+++	40%	
III	ЛППП	↑↑	↑↑↑	+++	<1%	Липоидная дуга роговицы, ожирение, сахарный диабет, ИБС, артериальная гипертензия, панкреатит, атеросклероз периферических артерий
IV	ЛПОНП	N или ↑	↑↑	+	45%	Гепатоспленомегалия, ИБС, артериальная гипертензия
V	ЛПОНП и хиломикроны	↑↑	↑↑↑↑	+	5%	Приступы болей в животе, гепатоспленомегалия, ожирение

Примечание: ↑ – повышение уровня, N – нормальный уровень, + – выраженность признака.

● **Таблица 2.** Клиническая классификация гиперлипидемий [4–7]
 ● **Table 2.** Clinical classification of hyperlipidemias [4–7]

Первичные ГЛП	Вторичные ГЛП
1. Полигенные ГЛП 2. Моногенные ГЛП • Семейная гиперхолестеринемия • Семейная комбинированная гиперлипидемия • Семейная дисбеталипопротеинемия • Семейная эндогенная гипертриглицеридемия • Семейная хиломикронемия	1. Вторичная гиперхолестеринемия • При сахарном диабете • При гипотиреозе • При нефротическом синдроме • При холестазах • При парапротеинемиях (например, множественная миелома) 2. Вторичная гипертриглицеридемия • При сахарном диабете • При гипотиреозе • При нефротическом синдроме • При хроническом алкоголизме • При приеме бета-блокаторов, тиазидных диуретиков

- беременность;
- лекарственные препараты (неселективные β -адреноблокаторы, эстрогены, кортикостероиды, анаболические стероиды, циклоспорин) [4–7].

Первичные ГЛП, в свою очередь, подразделяются на моногенные и полигенные. Первичные полигенные ГЛП включают в себя подавляющее большинство всех ГЛП (банальные случаи гиперхолестеринемии и (или) гипертриглицеридемии, часто встречающиеся в повседневной практике). Термин «полигенные ГЛП» подразумевает роль наследственной предрасположенности, но последняя определяется не какой-либо конкретной локальной генетической аномалией, а совокупностью генетических факторов, идентификация которых весьма затруднительна. В происхождении первичной полигенной ГЛП большое значение имеют такие факторы, как характер питания, малоподвижный образ жизни, ожирение. Выявление и коррекция полигенной ГЛП являются основными задачами профилактики как первичного, так и вторичного атеросклеротического поражения сосудов.

Лечебная тактика при нарушениях липидного обмена должна в первую очередь включать диетические рекомендации и изменение образа жизни, воздействие на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как артериальная гипертензия, никотиновая зависимость, сахарный диабет. У большинства больных фармакотерапия на фоне строгой диеты [2–7].

Снижение уровня ХС-ЛНП и повышение ЛВП останавливают прогрессирование атеросклероза. Основной целью лечения атерогенных ДЛП является достижение оптимальных или «целевых» значений липидных параметров, которые представлены в европейских и национальных рекомендациях по диагностике и лечению ДЛП, причем подчеркивается важность коррекции уровня ХС-ЛНП для предотвращения ССЗ (табл. 3) [2–7].

К гиполипидемическим препаратам относят лекарственные препараты, способные снижать уровень ТГ, общего ХС, ХС ЛНП и ЛОНП, положительным также является свойство повышать уровень ЛВП [4–9]. Все известные гиполипидемические препараты можно подразделить на следующие группы:

- Статины – ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (аторвастатин, розувастатин, симвастатин и др.);
- Фибраты – производные фиброевой кислоты (клофибрат, гемофибозил, безафибрат, фенофибрат, этофибрат);
- Селективный ингибитор абсорбции холестерина в тонком кишечнике – эзетимиб;
- Секвестранты желчных кислот – анионообменные смолы (холестирамин, коlestипол);
- Никотиновая кислота;
- Препараты омега-3-жирных кислот (омакор);
- Ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) – гиполипидемические антитела (эволюкумаб, алирокумаб)² [4–11].

² Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru>.

● **Таблица 3.** Целевые уровни ХС-ЛПНП для больных в зависимости от категории риска сердечно-сосудистых заболеваний [2, 3]
 ● **Table 3.** Target LDL-C levels for patients depending on the risk category of cardiovascular diseases [2, 3]

Категории риска	Группы пациентов	Целевой уровень ХС ЛПНП
Очень высокий риск ССЗ	Зарегистрированное ССЗ. Наличие в анамнезе ИБС, инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, ишемического инсульта или атеросклеротического поражения периферических артерий. Наличие значимой (стеноз $\geq 50\%$) или осложненной атеросклеротической бляшки любой локализации. СД с поражением органов-мишеней, например протеинурия, или с одним из ФР (курение, АГ, ДЛП). ХБП тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м ²). 10-летний риск фатального исхода ССЗ по SCORE $\geq 10\%$	ХС ЛПНП $< 1,4$ ммоль/л (55 мг/дл) или его снижение по меньшей мере на 50%
Высокий риск ССЗ	Уровень одного из ФР заметно повышен, в частности холестерин > 8 ммоль/л (потенциальная семейная ГЛП) или АД $\geq 180/110$ мм рт. ст. Наличие необструктивной (стеноз 20–49%) атеросклеротической бляшки любой локализации. Большинство других пациентов с СД (некоторые молодые люди с СД I типа могут быть с низким или умеренным риском). Умеренная ХБП (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м ²). 10-летний риск фатального ССЗ по SCORE $\geq 5\%$ и $< 10\%$	ХС ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л (70 мг/дл) или его снижение по меньшей мере на 50%
Умеренный (средний) риск ССЗ	10-летний риск фатального ССЗ по SCORE $\geq 1\%$ и $< 5\%$	ХС ЛПНП $< 2,6$ ммоль/л (< 100 мг/дл)
Низкий риск ССЗ	10-летний риск фатального ССЗ по SCORE $< 1\%$	ХС ЛПНП $< 3,0$ ммоль/л (< 116 мг/дл)

● **Таблица 4.** Спектр действия гиполипидемических препаратов [5–9]

● **Table 4.** Spectrum of lipid-lowering drug actions [5–9]

Препараты	Влияние препаратов на компоненты липидного обмена					
	↓ Хиломикроны	↓ ЛПОНП	↓ ЛПНП	↑ ЛПВП	↓ Холестерин	↓ ТГ
Статины	–	++	++	+	+++	++
Фибраты	+ –	+++	+	++	+	++
Холестирамин	–	+ –	+++	–	+++	+ –
Никотиновая кислота	–	+++	++	+	+	++
PCSK9	–	++	++	+	++	+

Условные обозначения в таблице: –, + – выраженность активности препаратов.

Представители разных групп гиполипидемических препаратов могут иметь некоторые отличия по характеру и степени выраженности влияния на липидный спектр крови (табл. 4) [5–9].

Недавно появился новый класс лекарств, ингибиторы PCSK9, активность которых связана с белком (PCSK9), участвующим в контроле рецепторов липопротеинов низкой плотности. В клинической практике эта группа представлена препаратами моноклональных антител эволюкумабом и алирокумабом. Повышенная концентрация этого белка в плазме снижает экспрессию рецептора липопротеина низкой плотности, стимулируя при связывании низкоплотный рецептор липопротеина лизосомального катаболизма и последующее увеличение в плазме концентрации ЛПНП, в то время как более низкая концентрация PCSK9 связана с более низкими уровнями холестерина в липопротеине низкой плотности в плазме [5–9, 12–17].

Терапевтические методы были разработаны в основном с использованием моноклональных антител, механизм действия связан со снижением уровня PCSK9 в плазме, который, в свою очередь, недоступен для связывания рецептора липопротеинов низкой плотности. Это взаимодействие запускает внутриклеточную деградацию рецептора липопротеина низкой плотности, а более низкие уровни циркулирующего PCSK9 приводят к повышенной экспрессии рецепторов липопротеина низкой плотности на поверхности клетки и, следовательно, к снижению циркулирующих уровней холестерина в липопротеине низкой плотности. В настоящее время единственными одобренными ингибиторами PCSK9 являются два полностью человеческих моноклональных антитела – алирокумаб и эволюкумаб. Обработка статинами повышает циркулирующие уровни PCSK9 в сыворотке, и, таким образом, лучший эффект этих моноклональных антител был продемонстрирован в сочетании со статинами [12–18].

В клинических испытаниях было показано, что алирокумаб и эволюкумаб по отдельности или в сочетании со статинами и/или другими гиполипидемическими препаратами значительно снижают уровни холестерина в липопротеинах низкой плотности – в среднем на 60%, в зависимости от дозы. Эффективность в значительной степени не зависит от фоновой терапии. В сочетании с высокоинтенсивными или максимально переносимыми стати-

нами алирокумаб и эволюкумаб снижали холестерин липопротеина низкой плотности на 46–73% больше, чем плацебо, и на 30% больше, чем эзетимиб. Среди пациентов, которым нельзя назначать статины, ингибирование PCSK9 снижало содержание холестерина в липопротеинах низкой плотности при введении в комбинации с эзетимибом. Также было доказано, что алирокумаб, как и эволюкумаб, эффективно снижают уровни холестерина в липопротеинах низкой плотности у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, включая пациентов с СД [12–18].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ PCSK9

Суммарно эффекты ингибиторов PCSK9 можно представить следующими цифрами:

- Снижение ЛПНП на 45–70%.
- Снижение апопротеина В – 40–50%.
- Снижение уровня липопротеина (а) – 30–35%.
- Снижение уровня триглицеридов – 8–10%.
- Увеличение ЛВП – 8–10%.
- Увеличение апопротеина А1 – 4–5% [12–25].

Применение. Учитывая механизм действия, эти препараты эффективны для снижения холестерина липопротеина низкой плотности у всех пациентов, способных к экспрессии рецептора липопротеина низкой плотности в печени. Таким образом, этот фармакологический подход эффективен у подавляющего большинства пациентов, включая пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и, хотя и на более низком уровне, у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией с остаточной экспрессией низкоплотного рецептора липопротеина. Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия с дефицитом рецепторов плохо реагирует на терапию (около 30–40%) [21–27].

Ингибиторы PCSK9 рекомендуются в следующих ситуациях:

- пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями с очень высоким риском, у которых уровень ЛПНП остается ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,8$ ммоль/л) на максимально переносимом статине и эзетимибе, целесообразно добавить ингибитор PCSK9.

■ у пациентов в возрасте от 30 до 75 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и с уровнем ЛПНП 100 мг/дл или выше ($\geq 2,6$ ммоль/л) при приеме комбинации статина в максимально переносимой дозе и эзетимиба можно рассмотреть возможность добавления ингибитора PCSK9.

■ у пациентов в возрасте от 40 до 75 лет с базовым уровнем ЛПНП 220 мг/дл и выше ($\geq 5,7$ ммоль/л), которые достигают уровня ЛПНП 130 мг/дл и выше ($\geq 3,4$ ммоль/л) при приеме комбинации статина в максимально переносимой дозе и эзетимиба, можно рассмотреть возможность добавления ингибитора PCSK9 [2, 3, 19–27].

Ингибиторы PCSK9 вводятся подкожно, обычно раз в две недели, в дозировке до 150 мг. Наиболее часто встречаемые побочные явления при приеме препаратов – нежелательные реакции, возникающие в месте введения препаратов. Для алирокумаба характерны субъективные реакции со стороны верхних дыхательных путей и кожный зуд, которые возникают в 1–10% случаев. Частые (1–10%) нежелательные реакции при применении эволокумаба проявляются инфекциями верхних дыхательных путей, тошнотой, кожными сыпями, болями в спине и артралгиями. Среди прочих нежелательных реакций следует отметить назофарингит – 3,9–4%, скелетно-мышечные реакции – 2,8–3,1%, боль в спине – 2,2–2,3%, инфекцию верхних дыхательных путей – 2–2,1%, тошноту –

1,2–1,8%, повышенную утомляемость – 1–1,6%, инфекцию мочевыводящих путей – 1,2–1,3%, кашель – 0,7–1,2%, ОРВИ – 1,1–1,2%³ [5, 7, 8, 26, 27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) являются перспективными препаратами для применения в комбинированной гиплипидемической терапии, которые пока, учитывая результаты клинических исследований, можно рекомендовать в третью очередь после статинов и эзетимиба. Однако важно отметить их достаточную безопасность, что позволяет назначать данные препараты в тройной комбинации в плюс к двум имеющимся уже в фармакотерапии у пациента препаратам первой линии. Дальнейшее изучение PCSK9, очевидно, позволит расширить спектр их применения от лечения семейной гиперхолестеринемии до показаний в случаях ограничения приема статинов и необходимости более выраженного липидснижающего эффекта с целью достижения целевых уровней холестерина.

Поступила / Received 08.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 22.09.2020

Принята в печать / Accepted 23.09.2020

³ Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru>.

Список литературы

- Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е., Константинов В.В., Баланова Ю.А., Капустина А.В. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(1):9–13. Режим доступа: <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/viewFile/1436/1102>.
- Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman J.M., Drexel H. et al. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016. *Российский кардиологический журнал*. 2017;5(7):7–77. doi: 10.15829/1560-4071-2017-5-7-77.
- Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Бажан С.С. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации, VI пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;3(3):5–22. Режим доступа: https://www.cardiocr.ru/spetsialistam/klinicheskie-rekomendatsii/2018_dislip.pdf.
- Шикалева А.А., Максимов М.Л., Филимонова И.М., Киселева Н.М., Ацель Е.А. *Клиническая фармакология гиплипидемических средств*. Казань: МедДок; 2020. 40 с.
- Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., Еганян Р.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;6(7):7–122. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Кукес В.Г., Сычев Д.А. (ред.) *Клиническая фармакология*. 6-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 1024 с. Режим доступа: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970445235.html>.
- Аляутдин Р.Н., Аляутдина О.С., Бондарчук Н.Г. *Фармакология. Иллюстрированный учебник*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 352 с.
- Белосулов Ю.Б., Кукес В.Г., Лепахин В.К., Петров В.И. (ред.) *Клиническая фармакология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 976 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970428108.html>.
- Бубнова М.Г. Нежелательные эффекты терапии статинами: реальные доказательства. *CardioSomatika*. 2019;10(4):51–61. doi: 10.26442/22217185.2019.1.190264.
- Михин В.П., Воротынцева В.В., Жилиева Ю.А., Черныгина М.А., Громнацкий Н.И., Сушеня О.А. Гиплипидемическая терапия сегодня: новые задачи и возможности статинов. *Медицинский совет*. 2018;5(48):48–53. doi: 10.21518/2079-701X-2018-5-48-53.
- Orringer C.E., Jacobson T.A., Saseen J.J., Brown A.S., Gotto A.M., Ross J.L., Underberg J.A. Update on the use of PCSK9 inhibitors in adults: Recommendations from an Expert Panel of the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2017;11(4):880–890. doi: 10.1016/j.jacl.2017.05.001.
- Durairaj A., Sabates A., Nieves J., Moraes B., Baum S. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) and Its Inhibitors: a Review of Physiology, Biology, and Clinical Data. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017;19(8):58. doi: 10.1007/s11936-017-0556-0.
- Stroes E., Colquhoun D., Sullivan D., Civeira F., Rosenson R.S., Watts G.F. et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2541–2548. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.019.
- Koren M.J., Sabatine M.S., Giugliano R.P., Langslet G., Wiviott S.D., Kassahun H. et al. Long-term Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab in Treatment of Hypercholesterolemia: Results Up to 4 Years From the Open-Label OSLER-1 Extension Study. *JAMA Cardiol*. 2017;2(6):598–607. doi: 10.1001/jamacardio.2017.0747.
- Nicholls S.J., Puri R., Anderson T., Ballantyne C.M., Cho L., Kastelein J.J. et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(22):2373–2384. doi: 10.1001/jama.2016.16951.
- Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., Honarpour N., Wiviott S.D., Murphy S.A. et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713–1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
- Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M., Bhatt D.L., Bittner V.A., Diaz R. et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097–2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174.
- Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L., Beam C., Birtcher K.K., Blumenthal R.S., Braun L.T. et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3168–3209. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.002.
- Ridker P.M., Amarencu P., Brunell R., Glynn R.J., Jukema J.W., Kastelein J.J. et al. Evaluating bococizumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on lipid levels

- and clinical events in broad patient groups with and without prior cardiovascular events: Rationale and design of the Studies of PCSK9 Inhibition and the Reduction of vascular Events (SPIRE) Lipid Lowering and SPIRE Cardiovascular Outcomes Trials. *Am Heart J*. 2016;178:135–144. doi: 10.1016/j.ahj.2016.05.010.
21. Ridker PM, Tardif JC, Amarenco P, Duggan W, Glynn RJ, Jukema JW et al. Lipid-Reduction Variability and Antidrug-Antibody Formation with Bococizumab. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1517–1526. doi: 10.1056/NEJMoa1614062.
 22. Ray K, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1430–1440. doi: 10.1056/NEJMoa1615758.
 23. Giugliano R.P., Mach F., Zavitz K., Kurtz C., Im K., Kanevsky E. et al. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *N Engl J Med*. 2017;377(7):633–643. doi: 10.1056/NEJMoa1701131.
 24. Atanda A., Shapiro N.L., Stubbings J., Groo V. Implementation of a New Clinic-Based, Pharmacist-Managed PCSK9 Inhibitor Consultation Service. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(9):918–925. doi: 10.18553/jmcp.2017.23.9.918.
 25. Kaufman T.M., Warden B.A., Minnier J., Miles J.R., Duell P.B. et al. Application of PCSK9 Inhibitors in Practice. *Circ Res*. 2019;124(1):32–37. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314191.
 26. Кухарчук В.В., Бажан С.С. Пропропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) – регулятор экспрессии рецепторов липопротеинов низкой плотности. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2013;2(11):19–26. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/proprotein-konvertaza-subtilizin-keksin-tipa-9-pcsk9-regulyator-ekspressii-retseptorov-lipoproteinov-nizkoy-plotnosti>.
 27. Койлан Н., Мамедов М.Н. Перспективы новой тактики липидснижающей терапии: клиническая эффективность и профиль безопасности ингибиторов пропротеин/конвертазы субтилизин/кексина типа 9. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2016;4(11):3–7. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/perspektivy-novoy-taktiki-lipidsnizhayushey-terapii-klinicheskaya-effektivnost-i-profil-bezopasnosti-ingibitorov-proprotein>.
-
- ## References
1. Oganov R.G., Timofeeva T.N., Koltunov I.E., Konstantinov V.V., Balanova Yu.A., Kapustina A.V. et al. Arterial hypertension epidemiology in Russia; the results of 2003–2010 federal monitoring. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(1):9–13. (In Russ.) Available at: <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view-File/1436/1102>.
 2. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman J.M., Drexel H. et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2017;5(5):7–77. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2017-5-7-77.
 3. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
 4. Ezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M., Arabidze G.G., Akhmedzhanov N.M., Bazhan S.S. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations VI revision. *Ateroskleroz i dislipidemii = The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2017;3(5):5–22. (In Russ.) Available at: https://www.cardiocr.ru/spetsialistam/klinicheskie-rekomendatsii/2018_dislip.pdf.
 5. Shikaleva A.A., Maksimov M.L., Filimonova I.M., Kiseleva N.M., Atsel' E.A. *Clinical pharmacology of lipid-lowering drugs*. Kazan: MeDDoK; 2020. 40 p. (In Russ.).
 6. Boytsov S.A., Pogossova N.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M., Gavrilova N.E., Eganyan R.A. et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2018;6(6):7–122. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
 7. Kukes V.G., Sychev D.A. (eds.) *Clinical pharmacology*. 6th ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 1024 p. (In Russ.) Available at: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970445235.html>.
 8. Alyautdin R.N., Alyautdin O.S., Bondarchuk N.G. *Pharmacology. Illustrated tutorial*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 352 p. (In Russ.).
 9. Belousov Yu.B., Kukes V.G., Lepakhin V.K., Petrov V.I. (eds.) *Clinical pharmacology: national guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 976 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970428108.html>.
 10. Bubnova M.G. Adverse effects of statin therapy: real evidence. *Kardiosomatika = Cardiosomatics*. 2019;10(1):51–61. (In Russ.) doi: 10.2644/2/22217185.2019.1.190264.
 11. Mikhlin V.P., Vorotyntseva V.V., Zhilyaeva Yu.A., Chernyatina M.A., Gromnatsky N.I., Sushenya O.A. Hypolipidemic therapy today. New challenges and opportunities of statines. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2018;5(5):48–53. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-5-48-53.
 12. Orringer C.E., Jacobson T.A., Saseen J.J., Brown A.S., Gotto A.M., Ross J.L., Underberg J.A. Update on the use of PCSK9 inhibitors in adults: Recommendations from an Expert Panel of the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2017;11(4):880–890. doi: 10.1016/j.jacl.2017.05.001.
 13. Durairaj A., Sabates A., Nieves J., Moraes B., Baum S. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) and Its Inhibitors: a Review of Physiology, Biology, and Clinical Data. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017;19(8):58. doi: 10.1007/s11936-017-0556-0.
 14. Stroes E., Colquhoun D., Sullivan D., Civeira F., Rosenson R.S., Watts G.F. et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2541–2548. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.019.
 15. Koren M.J., Sabatine M.S., Giugliano R.P., Langslet G., Wiviott S.D., Kassahun H. et al. Long-term Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab in Treatment of Hypercholesterolemia: Results Up to 4 Years From the Open-Label OSLER-1 Extension Study. *JAMA Cardiol*. 2017;2(6):598–607. doi: 10.1001/jamacardio.2017.0747.
 16. Nicholls S.J., Puri R., Anderson T., Ballantyne C.M., Cho L., Kastelein J.J. et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(22):2373–2384. doi: 10.1001/jama.2016.16951.
 17. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., Honarpour N., Wiviott S.D., Murphy S.A. et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713–1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
 18. Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M., Bhatt D.L., Bittner V.A., Diaz R. et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097–2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174.
 19. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L., Beam C., Birtcher K.K., Blumenthal R.S., Braun L.T. et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3168–3209. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.002.
 20. Ridker P.M., Amarenco P., Brunell R., Glynn R.J., Jukema J.W., Kastelein J.J. et al. Evaluating bococizumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on lipid levels and clinical events in broad patient groups with and without prior cardiovascular events: Rationale and design of the Studies of PCSK9 Inhibition and the Reduction of vascular Events (SPIRE) Lipid Lowering and SPIRE Cardiovascular Outcomes Trials. *Am Heart J*. 2016;178:135–144. doi: 10.1016/j.ahj.2016.05.010.
 21. Ridker P.M., Tardif J.C., Amarenco P., Duggan W., Glynn R.J., Jukema J.W. et al. Lipid-Reduction Variability and Antidrug-Antibody Formation with Bococizumab. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1517–1526. doi: 10.1056/NEJMoa1614062.
 22. Ray K., Landmesser U., Leiter L.A., Kallend D., Dufour R., Karakas M. et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1430–1440. doi: 10.1056/NEJMoa1615758.
 23. Giugliano R.P., Mach F., Zavitz K., Kurtz C., Im K., Kanevsky E. et al. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *N Engl J Med*. 2017;377(7):633–643. doi: 10.1056/NEJMoa1701131.
 24. Atanda A., Shapiro N.L., Stubbings J., Groo V. Implementation of a New Clinic-Based, Pharmacist-Managed PCSK9 Inhibitor Consultation Service. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(9):918–925. doi: 10.18553/jmcp.2017.23.9.918.
 25. Kaufman T.M., Warden B.A., Minnier J., Miles J.R., Duell P.B. et al. Application of PCSK9 Inhibitors in Practice. *Circ Res*. 2019;124(1):32–37. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314191.
 26. Кухарчук В.В., Бажан С.С. Пропропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) – контроллер экспрессии рецепторов липопротеинов низкой плотности. *Атеросклероз и дислипидемии = The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2013;2(11):19–26. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/proprotein-konvertaza-subtilizin-keksin-tipa-9-pcsk9-regulyator-ekspressii-retseptorov-lipoproteinov-nizkoy-plotnosti>.
 27. Койлан Н., Мамедов М.Н. Возможности новой липид-снижающей терапии: пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9 ингибиторы: клиническая эффективность и профиль безопасности. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний = The International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2016;4(11):3–7. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/perspektivy-novoy-taktiki-lipidsnizhayushey-terapii-klinicheskaya-effektivnost-i-profil-bezopasnosti-ingibitorov-proprotein>.

Информация об авторах:

Шикалева Анастасия Алексеевна, врач – клинический фармаколог, аспирант кафедры общей гигиены, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; e-mail: shikaleva@gmail.com

Максимов Максим Леонидович, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист клинический фармаколог Министерства здравоохранения Республики Татарстан, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии, Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36; профессор кафедры фармакологии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: maksim_maksimov@mail.ru

Киселева Нина Михайловна, д.б.н., доцент, профессор кафедры фармакологии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: kiseleva.67@mail.ru

Information about the authors:

Anastasia A. Shikaleva, Clinical Pharmacologist, Postgraduate Student of Department of General Hygiene, Kazan State Medical University; Kazan State Medical University; 49, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia; e-mail: shikaleva@gmail.com

Maxim L. Maximov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief External Expert, Clinical Pharmacologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Head of Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Kazan State Medical Academy; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Professor of Department of Pharmacology, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: maksim_maksimov@mail.ru

Nina M. Kiseleva, Dr. of Sci. (Bio.), Associate Professor, Professor of Department of Pharmacology, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: kiseleva.67@mail.ru

Взаимосвязь факторов риска и ремоделирования сердца у больных метаболическим синдромом и артериальной гипертензией

Э.И. Полозова✉, ORCID: 0000-0003-2693-420X, e-mail: ellanac78@mail.ru
Е.В. Пузанова, ORCID: 0000-0002-9398-3821, e-mail: puzanova41@yandex.ru
А.А. Сеськина, ORCID: 0000-0001-5465-1480, e-mail: anastasiya.seskina@yandex.ru
Н.С. Нефедов, ORCID: 0000-0002-6163-3712, e-mail: nefedov.colia65@mail.ru

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

Резюме

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) является широко распространенным заболеванием населения всего мира. Она также выступает одним из составных компонентов метаболического синдрома (МС), являющегося глобальной «эпидемией» современности. Органы-мишени у таких пациентов поражаются значительно раньше, и их изменения более выраженные, чем у больных АГ без метаболических нарушений. Важное значение имеет изучение вклада факторов риска в прогрессирование кардиальной дисфункции у данной категории больных.

Цель исследования. Изучить влияние факторов риска на ремоделирование сердца больных с АГ, отягощенной и не отягощенной метаболическими нарушениями, отобранных для клинического анализа из отделения кардиологии ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница №4» г. Саранска в 2016–2019 гг.

Материалы и методы. Для клинического анализа были отобраны 139 пациентов из отделения кардиологии ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница №4» г. Саранска. В зависимости от наличия метаболических нарушений были выделены следующие группы: I группа (n = 72) – больные с МС и АГ; II группа (n = 67) – больные АГ без метаболических нарушений. В исследовании проводилась оценка морфофункционального состояния миокарда и факторов риска в анализируемых группах.

Результаты исследования. В группе пациентов с АГ, отягощенной метаболическими нарушениями, выявлялись более выраженные процессы ремоделирования сердца. Показано, что у пациентов с МС развивается как эксцентрическая, так и концентрическая модель гипертрофии левого желудочка. Влияние уровня артериального давления и индекса массы тела различно отражается на типе перестройки геометрии миокарда. У пациентов с АГ в сочетании с метаболическими нарушениями имеет более широкая распространенность факторов риска. Отягощенность факторами риска выше у пациентов с концентрической гипертрофией левого желудочка и МС.

Выводы. Определена роль факторов риска в механизмах развития ремоделирования сердца у пациентов с АГ в сочетании с МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, ремоделирование сердца, гипертрофия левого желудочка, факторы риска

Для цитирования: Полозова Э.И., Пузанова Е.В., Сеськина А.А., Нефедов Н.С. Взаимосвязь факторов риска и ремоделирования сердца у больных метаболическим синдромом и артериальной гипертензией. *Медицинский совет.* 2020;(21):19–25. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-19-25.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

The relationship of risk factors and heart remodeling in patients with metabolic syndrome and arterial hypertension

Ella I. Polozova✉, ORCID: 0000-0003-2693-420X, e-mail: ellanac78@mail.ru
Ekaterina V. Puzanova, ORCID: 0000-0002-9398-3821, e-mail: puzanova41@yandex.ru
Anastasiya A. Seskina, ORCID: 0000-0001-5465-1480, e-mail: anastasiya.seskina@yandex.ru
Nikolay S. Nefedov, ORCID: 0000-0002-6163-3712, e-mail: nefedov.colia65@mail.ru

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

Abstract

Introduction. Arterial hypertension (AH) is a widespread disease in the population of the world. It also acts as one of the constituent components of metabolic syndrome (MS), which is a global “epidemic” of our time. Target organs in such patients are affected much earlier and their changes are more pronounced than in hypertensive patients without metabolic disorders. It is important to study the contribution of risk factors to the progression of cardiac dysfunction in this category of patients.

Purpose of the study. To study the influence of risk factors on heart remodeling in patients with hypertension, burdened and not burdened by metabolic disorders, selected for clinical analysis from the cardiology department of the Republican Clinical Hospital № 4, Saransk in 2016-2019.

Materials and methods. For clinical analysis, 139 patients were selected from the cardiology department of the Republican Clinical Hospital No. 4, Saransk. Depending on the presence of metabolic disorders, the following groups were identified: Group I (n = 72) – patients with MS and AH; Group II (n = 67) – AH patients without metabolic disorders. The study evaluated the morphological and functional state of the myocardium and risk factors in the analyzed groups.

Results. In the group of patients with hypertension, aggravated by metabolic disorders, more pronounced processes of cardiac remodeling were revealed. It has been shown that patients with MS develop both eccentric and concentric models of left ventricular hypertrophy. The influence of the level of blood pressure and body mass index is differently reflected on the type of restructuring of the geometry of the myocardium. Patients with hypertension combined with metabolic disorders have a wider prevalence of risk factors. The burden of risk factors is higher in patients with concentric left ventricular hypertrophy and MS.

Conclusions. The role of metabolic disorders in the mechanism of cardiac remodeling development in patients with hypertension in combination with MS was determined.

Keywords: metabolic syndrome, arterial hypertension, heart remodeling, left ventricular hypertrophy, risk factors

For citation: Polozova E.I., Puzanova E.V., Seskina A.A., Nefedov N.S. The relationship of risk factors and heart remodeling in patients with metabolic syndrome and arterial hypertension. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(21):19–25. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-19-25.

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

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее тяжелым фактором риска сердечно-сосудистых катастроф, но редко существует изолированно от других отягощающих факторов [1–4]. Еще во второй половине XX в. во Фремингемском исследовании сердца, проведенном Общественной службой здоровья США, была доказана гетерогенная этиология атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Отягощающими факторами, помимо АГ, были признаны нарушения липидного, гликемического профиля, наследственная отягощенность и неправильный образ жизни [5–8].

Наиболее характерным проявлением поражения сердца при АГ является развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), отражающее в начале течения АГ способ приспособления миокарда к повышенному уровню артериального давления (АД), а в дальнейшем являющееся независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений (нарушений сердечного ритма, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности) [9–12].

Основываясь на подсчете массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) и расчете толщины его стенок, согласно классификации Ganau A. et al. (1992), выделяют различные типы ремоделирования ЛЖ: концентрическую гипертрофию (КГ) левого желудочка, эксцентрическую гипертрофию (ЭГ) левого желудочка и нормальную геометрию (НГ) левого желудочка [13–17]. Выделяют отдельно и еще один тип морфофункционального изменения миокарда при АГ – асимметричную гипертрофию ЛЖ, но в настоящее время она считается промежуточным вариантом развития одного из типов ремоделирования сердца [18–21].

При метаболическом синдроме (МС) у пациентов с избыточной массой тела ГЛЖ развивается как на фоне перегрузки объемом за счет увеличенного объема циркулирующей крови, так и на фоне прямого воздействия нейромедиаторов на миокард. Гиперинсулинемия за счет стимуляции симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приводит к морфофункциональной перестройке нормального миокарда [22–27]. Вазоактивные вещества (провоспалительные цитокины, маркеры эндотелиальной дисфункции), активность которых повышена при метаболических нарушениях, опосре-

дованно повышают жесткость миокарда, приводя к тому или иному типу ремоделирования. Таким образом, у пациентов с МС развивается как ЭГ ЛЖ, так и КГ ЛЖ [28–31].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние факторов риска на ремоделирование сердца больных с артериальной гипертензией, отягощенной и не отягощенной метаболическими нарушениями, отобранных для клинического анализа из отделения кардиологии ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница №4» г. Саранска в 2016–2019 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Из 139 пациентов отделения кардиологии ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница №4» г. Саранска, отобранных для клинического анализа, были выделены следующие группы – основная и группа сравнения. Основная группа была представлена пациентами с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом – всего 72 человека. Группа сравнения была представлена пациентами с артериальной гипертензией без метаболических нарушений – всего 67 человек. Имелись гендерные различия пациентов основной группы: женщины – 52 человека (73%), мужчины – 20 человек (27%). Группа сравнения представлена следующим образом: женщины – 35 человек (53%), мужчины – 32 человека (47%).

Возрастные рамки пациентов основной группы были в пределах от 40 до 80 лет (средний параметр по возрасту – $60,83 \pm 2,15$ лет). Возрастной разброс пациентов группы сравнения был от 40 до 68 лет (средний параметр по возрасту – $54,60 \pm 4,53$ лет). Встречаемость пациентов женского пола в возрасте 61–70 лет в основной группе была выше. Группа сравнения преимущественно была представлена пациентами в возрасте от 51 до 60 лет. В исследуемых группах выделены степени АГ: основная группа – 2-я степень АГ – 7%, 3-я степень АГ – 93%; группа сравнения – 2-я степень АГ – 15%, 3-я степень АГ – 85%. По оценке общего сердечно-сосудистого риска пациенты обеих групп имели высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск.

Гипертонический анамнез пациентов обеих групп составил от 2 до 47 лет. Среднее значение данного пара-

метра в основной группе – $18,07 \pm 1,80$ года, в группе сравнения – $14,70 \pm 0,51$ года. 60% пациентов основной группы имели длительность АГ от 6 до 20 лет, 83% пациентов группы сравнения – от 2 до 25 лет.

Коморбидная патология была представлена хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС) у 70 пациентов (97%) в основной группе и у 22 пациентов (33%) – в группе сравнения. Отягощенность сопутствующей патологией также имела и по другим системам – заболевания желудочно-кишечного тракта регистрировались у 36 человек (50%) в основной группе и у 11 человек (17%) в группе сравнения; заболевания нервной системы – у 21 человека (30%) в основной группе и у 7 человек (10%) в группе сравнения; заболевания дыхательной системы – у 50 человек (70%) основной группы и у 7 человек (10%) группы сравнения; заболевания мочевыделительной системы – у 36 человек (50%) основной группы и у 9 пациентов (13%) группы сравнения.

Пациенты с хронической коронарной патологией, сопровождающей течение АГ, а не являющейся осложнением длительного гипертонического анамнеза, были включены в исследование. Критерием исключения были пациенты с перенесенным острым коронарным синдромом и острой декомпенсированной сердечной недостаточностью или ее высоким функциональным классом (ФК III–IV).

Пациенты обеих групп имели оптимально скорректированную комбинированную гипотензивную терапию: в основной группе 90% пациентов; в группе сравнения – 75% больных.

У 90% пациентов было выявлено нарушение толерантности к глюкозе, 10% пациентов не имели нарушений углеводного обмена.

Три критерия МС из пяти имели 63 человека (87%) основной группы, четыре критерия МС из пяти были у 9 пациентов (13%) основной группы. При детальном анализе отслежено частое сочетание абдоминального ожирения (АО), АГ и нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) – в 77% случаев (55 человек). Данный фенотип характеризуется умеренным риском развития ССЗ и высокой вероятностью возникновения сахарного диабета (СД) 2-го типа. Трехкомпонентное сочетание АО, АГ и гиперлипидемии выявилось у 7 больных (10%) основной группы, что является предиктором высокого сосудистого риска. У 9 человек (13%) основной группы имело место сочетание четырех компонентов (АО, АГ, нарушение углеводного и липидного обменов), что является прогностически неблагоприятным вариантом течения МС.

При анкетировании у каждого респондента уточнялись антропометрические данные (рост, вес), возраст, профессиональная занятость, наличие факторов риска развития АГ – немодифицируемых (наследственная отягощенность по артериальной гипертензии и СД) и модифицируемых (курение, избыточное потребление поваренной соли, хронический стресс, нарушение питания, неактивный образ жизни, злоупотребление алкоголем), жалобы, длительность АГ, сопутствующие заболевания, амбулаторная гипотензивная терапия, регулярность приема гипотензивных препаратов, соблюдение гипогликемиче-

ской диеты, характер сахароснижающей терапии и ее регулярность.

Производился расчет индекса массы тела (ИМТ) по классической формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Эхокардиоскопия (ЭХОКС) выполнялась на аппарате «AU 4 Idea» фирмы «ESAOTE BIOMEDICA» (Италия). Критерии оценки: размеры правых и левых камер сердца, фракция выброса, толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка, конечный систолический размер левого желудочка.

Для определения геометрии левого желудочка в работе использовались следующие формулы: индекс относительной толщины стенок ЛЖ (ИОТС): $\text{ИОТС} = (\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ}) / \text{КДР ЛЖ}$ (значения ИОТС в норме не должны были превышать 0,45); масса миокарда ЛЖ (R.B. Devereux) $\text{ММЛЖ} = 1,04 \times ((\text{ТМЖП} + \text{КДР} + \text{ТЗСЛЖ})^3 - \text{КДР}^3) - 13,6$; Индекс ММЛЖ - ИММЛЖ = $\text{ММЛЖ} / \text{ППТ}$ (площадь поверхности тела). За верхнюю границу нормы ИММЛЖ брали такие его значения, как 110 г/м^2 для женщин и 125 г/м^2 для мужчин; $\text{ППТ} = 0,007184 \times p^{0,725} + m^{0,425}$, где p – рост (м), m – масса тела (кг).

Используя подсчет массы миокарда ЛЖ и расчет толщины его стенок, согласно классификации Ganau A. et al. (1992), выделяли различные типы ремоделирования ЛЖ: нормальная геометрия (ИММЛЖ в пределах нормы и ИОТС < 0,42), концентрическое ремоделирование (ИММЛЖ в пределах нормы и ИОТС > 0,42), концентрическая ГЛЖ (ИММЛЖ больше нормальных значений и ИОТС > 0,42) и эксцентрическая ГЛЖ (ИММЛЖ больше нормальных значений и ИОТС < 0,42).

Статистический анализ представленных данных проводился с применением классических статистических программ Microsoft Office XP и Excel. Производился расчет среднего арифметического значения (M), ошибки средних арифметических (m), рассчитывалась оценка достоверности различий между группами по t -критерию Стьюдента (при $p < 0,05$ различия считались достоверными). Вычисления производили на CPU 1600 MHz «Intel Pentium-IV».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Производя клинический анализ возрастных особенностей анализируемых групп с разной геометрией ремоделирования сердца, выявлены достоверные различия среднего возраста у пациентов. В основной группе КГ миокарда достоверно развивалась раньше, чем ЭГ миокарда ($p_4 < 0,05$) и в среднем возраст таких пациентов составил $60,82 \pm 2,43$ лет. При этом в группе сравнения все средние показатели по возрасту достоверно различались как при сравнении ЭГ и КГ с НГ ($p < 0,05$), так и при сравнении типов ремоделирования ЛЖ между собой ($p_1 < 0,05$), что свидетельствует о том, что адаптивные морфофункциональные изменения в миокарде у пациентов с АГ различны (табл. 1).

Гипертонический анамнез у больных АГ без метаболических нарушений с нормальной геометрией левого желудочка достоверно короче, чем у больных этой же

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов с различной геометрией сердца в исследуемых группах
 ● **Table 1.** Clinical characteristics of patients with different cardiac geometries in the study groups

Параметры	АГ			МС	
	НГ (n = 20)	ЭГ (n = 33)	КГ (n = 14)	ЭГ (n = 28)	КГ (n = 44)
Возраст, лет	47,50 ± 1,20	59,14 ± 1,27 (p < 0,05)	52,33 ± 1,8 (p < 0,05) (p ₁ < 0,05)	62,40 ± 1,23 (p ₂ > 0,05)	60,82 ± 2,41 (p ₃ > 0,05) (p ₄ < 0,05)
Длительность АГ, лет	4,63 ± 0,67	19,79 ± 1,36 (p < 0,01)	13,50 ± 1,17 (p < 0,001) (p ₁ < 0,01)	15,50 ± 1,66 (p ₂ < 0,05)	19,94 ± 1,32 (p ₃ < 0,05) (p ₄ < 0,05)
Средний уровень САД, мм рт. ст.	181,61 ± 1,70	191,54 ± 2,44 (p < 0,05)	186,53 ± 1,68 (p < 0,05) (p ₁ < 0,05)	186,00 ± 1,26 (p ₂ < 0,05)	197,06 ± 4,64 (p ₃ < 0,05) (p ₄ < 0,05)
Средний уровень ДАД, мм рт. ст.	97,65 ± 2,68	103,54 ± 1,2 (p < 0,05)	99,64 ± 0,98 (p > 0,05) (p ₁ < 0,05)	106,00 ± 1,33 (p ₂ > 0,05)	112,94 ± 2,30 (p ₃ < 0,05) (p ₄ < 0,01)
ИМТ, кг/м ²	24,76 ± 0,91	29,11 ± 1,8 (p < 0,05)	22,90 ± 0,13 (p < 0,05) (p ₁ < 0,01)	39,92 ± 1,03 (p ₂ < 0,01)	36,78 ± 1,11 (p ₃ < 0,05) (p ₄ < 0,001)

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; достоверность различия p рассчитана по отношению к данным пациентов с АГ, имеющим НГ ЛЖ; p₁ – при сравнении групп больных АГ с ЭГ и КГ ЛЖ; p₂ – при сравнении групп больных с АГ и МС, имеющих ЭГ ЛЖ; p₃ – при сравнении групп больных с МС, имеющих ЭГ и КГ ЛЖ; p₄ – при сравнении групп больных с АГ и МС, имеющих КГ ЛЖ; различия достоверны при (p < 0,05).

группы с эксцентрической гипертрофией левого желудочка (p < 0,001) и концентрической гипертрофией (p < 0,001). В основной группе больные с концентрической гипертрофией достоверно отличались наибольшей длительностью АГ по сравнению с группой пациентов, имеющих КГ ЛЖ в отсутствие метаболических нарушений (p₄ < 0,05).

В основной группе показатели систолического и диастолического артериального давления у больных с КГ ЛЖ были достоверно выше, чем у пациентов с ЭГ ЛЖ (p₃ < 0,05), что обуславливает концентрическое ремоделирование ЛЖ при перегрузке давлением у пациентов с МС. Также уровень САД и ДАД у пациентов основной группы с КГ ЛЖ достоверно превышал уровень САД и ДАД пациентов группы сравнения (p₄ < 0,05). В группах с ЭГ ЛЖ достоверно выше значения были получены по уровню САД у пациентов из группы сравнения (p₂ < 0,05), по ДАД достоверного различия не выявлено. В группе сравнения уровни САД и ДАД были достоверно выше у пациентов с ЭГ ЛЖ, чем с КГ ЛЖ (p₁ < 0,05) и достоверно выше в группе ЭГ ЛЖ, чем при НГ ЛЖ (p < 0,05). Обе группы пациентов характеризовались преимущественно 3-й ст. АГ (рис. 1).

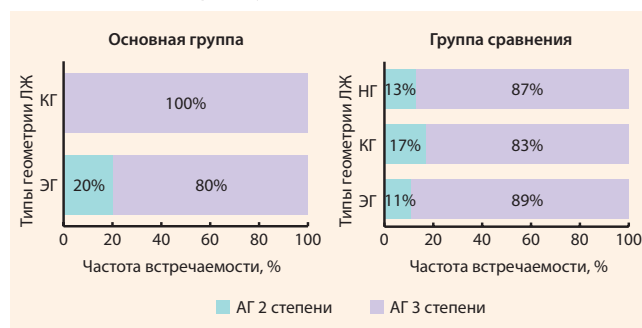
Индекс массы тела у больных АГ без метаболических нарушений был достоверно выше в группе с ЭГ и составил 29,11 ± 2,08 кг/м², что на 17,6% выше, чем у пациентов с НГ (p < 0,05), и на 27,1% достоверно превышал данные больных с КГ (p₁ < 0,01). В основной группе наибольшее значение ИМТ имели пациенты с ЭГ, которое составило 39,92 ± 2,43 кг/м², что на 37,1% превышает показатели больных с ЭГ в группе сравнения (p < 0,01) и на 8,5% величину ИМТ в основной группе при КГ (p₃ < 0,05). Величина ИМТ пациентов основной группы с КГ достоверно превышает показатели больных с КГ в группе сравнения (p₄ < 0,001).

На следующем этапе нашего исследования мы проанализировали распространенность факторов неблагоприятного прогноза артериальной гипертензии в группах больных с различными типами ремоделирования сердца (табл. 2).

Исходя из приведенных в таблице данных, наследственная предрасположенность к артериальной гипертензии в основной группе в большем проценте случаев

● **Рисунок 1.** Распределение пациентов исследуемых групп с разными типами ремоделирования сердца по степени артериальной гипертензии (в % от общего числа обследованных больных в каждой группе)

● **Figure 1.** Distribution of patients in the studied groups with different types of cardiac remodelling according to the degree of arterial hypertension (as % of the total number of patients examined in each group)



наблюдается среди пациентов с концентрическим типом гипертрофии левого желудочка и несколько в меньшем – при эксцентрической гипертрофии. В группе сравнения, напротив, распространенность данного фактора неблагоприятного прогноза выше у пациентов, имеющих ЭГ левого желудочка. У пациентов с нормальной геометрией левого желудочкаотягощенная наследственность по АГ имела место только в 60% случаев.

Между типом ремоделирования левого желудочка и курением, избыточным употреблением соли и жирной пищи как факторами неблагоприятного прогноза была выявлена взаимосвязь. При этом пациенты с КГ левого желудочка в обеих группах в большем проценте случаев являлись курильщиками. У больных с ЭГ левого желудочка в обеих группах наиболее часто отмечался такой фактор риска, как избыточное употребление соли. Больший процент больных, избыточно употреблявших жирную пищу, наблюдался в обеих группах с ЭГ левого желудочка, хотя распространенность данного фактора выше в группе сравнения.

● **Таблица 2.** Распространенность факторов неблагоприятного прогноза у пациентов с различными типами ремоделирования сердца в исследуемых группах

● **Table 2.** Prevalence of adverse prognostic factors in patients with different types of cardiac remodeling in the studied groups

Факторы риска	АГ			МС	
	НГ (n = 20)	ЭГ (n = 33)	КГ (n = 14)	ЭГ (n = 28)	КГ (n = 44)
Отягощенная наследственность (n,%)	12 (60)	25 (75,7)	9 (64,2)	22 (78,5)	36 (81,8)
Курение (n,%)	6 (30)	13 (39,4)	7 (50)	3 (10,7)	5 (11,4)
Избыточное употребление соли (n,%)	15 (75)	25 (75,7)	9 (64,2)	17 (60,7)	26 (59,09)
Избыточное употребление жирной пищи (n,%)	10 (50)	19 (57,5)	2 (14,2)	14 (50)	16 (36,4)
Гиподинамия (n,%)	3 (15)	8 (24,2)	2 (14,2)	11 (39,2)	34 (77,3)
Стресс (n,%)	10 (50)	28 (84,8)	12 (85,7)	10 (35,7)	36 (81,8)
Избыточная масса тела (n,%)	5 (25)	20 (60,6)	3 (21,4)	28 (100)	44 (100)

Малоподвижный образ жизни в группе сравнения вели преимущественно пациенты с ЭГ левого желудочка, тогда как в основной группе – пациенты с КГ левого желудочка. Распространенность данного фактора неблагоприятного прогноза была значительно выше в основной группе пациентов. В значительно меньшем проценте случаев данный фактор риска был выявлен у пациентов с нормальной геометрией левого желудочка.

Такой фактор риска, как стресс, был широко распространен у всех пациентов независимо от типа ремоделирования левого желудочка. Следует отметить, что в группе сравнения в большем проценте случаев он встречался у пациентов с ЭГ левого желудочка (84,8%), тогда как в основной группе чаще наблюдался у пациентов с КГ левого желудочка (81,8%). В меньшем проценте случаев стрессовые ситуации отмечали больные метаболическим синдромом с ЭГ левого желудочка (35,7%).

Избыточную массу тела имели все пациенты с метаболическим синдромом. В группе сравнения избыточная масса тела имела место в подавляющем большинстве случаев у пациентов с ЭГ левого желудочка (60,6%). В основной группе среди больных с ЭГ ЛЖ преобладали пациенты с ожирением 1-й (30%) и 3-й (30%) ст. Ожирение 1-й и 2-й ст. имели 47% и 35% пациентов основной группы с КГ ЛЖ соответственно. В 25% случаев избыточная масса тела встречалась и у пациентов группы сравнения с нормальной геометрией левого желудочка, но следует отметить, что среди больных с этим типом геометрии сердца не встречались пациенты с выраженным ожирением (рис. 2).

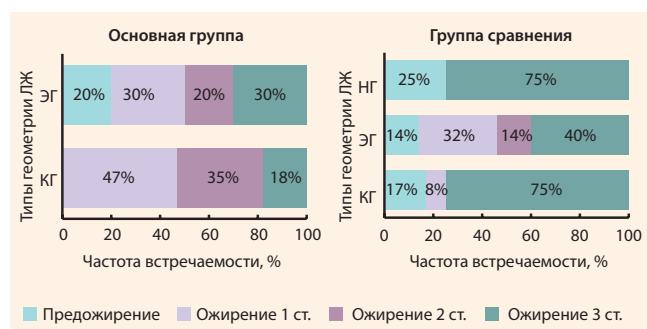
Проведенный анализ факторов риска показал, что пациенты основной группы с КГ левого желудочка имели больше факторов риска сердечно-сосудистых событий и их неблагоприятного сочетания, чем пациенты с ЭГ левого желудочка. В группе сравнения наблюдалось обратное соотношение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У пациентов с АГ в сочетании с МС отмечаются более выраженные морфофункциональные изменения геометрии миокарда ЛЖ.
2. На развитие эксцентрической гипертрофии миокарда ЛЖ влияет длительность АГ независимо от наличия МС.

● **Рисунок 2.** Распределение пациентов исследуемых групп с разными типами ремоделирования сердца по степени ожирения (в % от общего числа обследованных больных в каждой группе)

● **Figure 2.** Distribution of patients in the study groups with different types of cardiac remodelling by degree of obesity (as a % of the total number of patients surveyed in each group)



На развитие концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ влияет как длительность АГ, так и наличие метаболических нарушений.

3. У пациентов с МС развивается как эксцентрическая, так и концентрическая модель гипертрофии ЛЖ. Достоверно более высокие цифры АД были выявлены у пациентов с МС и концентрической гипертрофией миокарда ЛЖ, что свидетельствует о ремоделировании миокарда через перегрузку давлением.
4. У пациентов с МС выявлена достоверная связь между индексом массы тела и эксцентрической гипертрофией миокарда ЛЖ, что свидетельствует о ремоделировании миокарда через перегрузку объемом при избыточной массе тела.
5. Различные факторы риска отягощают течение АГ. Они имеют широкое распространение у пациентов как с метаболическим синдромом, так и при его отсутствии, однако отягощенность факторами риска выше у пациентов с концентрической гипертрофией ЛЖ и МС.

Поступила / Received 18.08.2020
Поступила после рецензирования / Revised 24.09.2020
Принята в печать / Accepted 25.09.2020

1. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В., Шальнова С.А., Яровая Е.Б., Конради А.О. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014;54(10):4–12. doi: 10.18565/cardio.2014.10.4-12.
2. Harvey A., Montezano A.C., Lopes R.A., Rios F., Touyz R.M. Vascular fibrosis in aging and hypertension: molecular mechanisms and clinical implications. *Can J Cardiol*. 2016;32(5):659–668. doi: 10.1016/j.cjca.2016.02.070.
3. Coutinho T., Goel K., Corrêa de Sá D., Kragelund C., Kanaya A.M., Zeller M. et al. Central Obesity and Survival in Subjects With Coronary Artery Disease: A Systematic Review of the Literature and Collaborative Analysis With Individual Subject Data. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(19):1877–1886. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.058.
4. Shah R.V., Murthy V.L., Abbasi S.A., Blankstein R., Kwong R.Y., Goldfine A.B. et al. Visceral Adiposity and the Risk of Metabolic Syndrome Across Body Mass Index: the MESA study. *JACC: Cardiovasc Imaging*. 2014;7(12):1221–1235. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.07.017.
5. Куликов В.А. Фремингемское исследование сердца: 65 лет изучения атеросклероза. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2012;11(2):16–24. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17880395>.
6. Lim S., Meigs J.B. Ectopic fat and cardiometabolic and vascular risk. *Int J Cardiol*. 2013;169(3):166–176. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.08.077.
7. Roberts C.K., Hevener A.L., Barnard R.J. Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. *Comprehensive Physiology*. 2013;3(1):1–58. doi: 10.1002/cphy.c110062.
8. 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.
9. Бондарь В.Н. Артериальная гипертензия и метаболический синдром: особенности ремоделирования левого желудочка и диастолическая дисфункция. *Актуальные проблемы современной медицины: Вестник Украинской медицинской стоматологической академии*. 2016;16(1):77–82. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25666503>.
10. Ryden L., Grant P.J., Anker S.D., Berne C., Cosentino F., Danchin N. et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Diab Vasc Dis Res*. 2014;11(3):133–73. doi: 10.1177/1479164114525548.
11. Kaess B.M., Pedley A., Massaro J.M., Murabito J., Hoffmann U., Fox C.S. The ratio of visceral to subcutaneous fat, a metric of body fat distribution, is a unique correlate of cardiometabolic risk. *Diabetologia*. 2012;55(10):2622–2630. doi: 10.1007/s00125-012-2639-5.
12. Subbaramaiah K., Howe L.R., Bhardwaj P., Du B., Gravaghi C., Yantiss R.K. et al. Obesity Is Associated with Inflammation and Elevated Aromatase Expression in the Mouse Mammary Gland. *Cancer Prevention Research*. 2011;4(3):329–346. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0381.
13. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J., de Simone G., Pickering T.G., Saba P.S. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(7):1550–1558. doi: 10.1016/0735-1097(92)90617-v.
14. Tsioufis C., Kokkinos P., Macmanus C., Thomopoulos C., Faselis C., Doumas M. et al. Left ventricular hypertrophy as a determinant of renal outcome in patients with high cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2010;28(11):2299–2308. doi: 10.1097/HJH.0b013e32833d95fe.
15. Bautista-Niño P.K., Portilla-Fernandez E., Vaughan D.E., Jan Danser A.H., Roks A.J.M. DNA damage: a main determinant of vascular aging. *Int J Mol Sci*. 2016;17(5):748. doi: 10.3390/ijms17050748.
16. Trayhurn P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. *Physiol Rev*. 2013;93(1):1–21. doi: 10.1152/physrev.00017.2012.
17. Barton M., Prossnitz E.R. Emerging roles of GPER in diabetes and atherosclerosis. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26(4):185–192. doi: 10.1016/j.tem.2015.02.003.
18. Копылов Ф.Ю., Иванов Г.Г., Дворников В.Е., Пивченко Н.А., Шумилов К.М. Гипертрофия левого желудочка: патогенез, диагностика и прогноз. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2002;(3):106–130. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/gipertrofiya-levogo-zheludochka-patogenez-diagnosticska-i-prognoz>.
19. Rodriguez-Iturbe B., Pons H., Johnson R.J. Role of the immune system in hypertension. *Physiol Rev*. 2017;97(3):1127–1164. doi: 10.1152/physrev.00031.2016.
20. Sakaue T., Suzuki J., Hamaguchi M., Suehiro C., Tanino A., Nagao T. et al. Perivascular adipose tissue angiotensin II type 1 receptor promotes vascular inflammation and aneurysm formation. *Hypertension*. 2017;70(4):780–789. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09512.
21. Fitzpatrick A.L., Kronmal R.A., Gardner J.P., Psaty B.M., Jenny N.S., Tracy R.P. et al. Leukocyte telomere length and cardiovascular disease in the cardiovascular health study. *Am J Epidemiol*. 2007;165(1):14–21. doi: 10.1093/aje/kwj346.
22. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Сафарова А.Ф., Моисеев В.С. Эхокардиографическая оценка фиброза миокарда у молодых мужчин с артериальной гипертензией и разными типами ремоделирования левого желудочка. *Кардиология*. 2011;51(2):34–39. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16768664>.
23. Полозова Э.И., Мамкина Н.Н. Особенности структурно-геометрической перестройки левого желудочка у больных с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2017;(4):26–32. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32246730>.
24. Сумеркина В.А., Головнева Е.С., Телешева Л.Ф. Маркеры дисфункции эндотелия и цитокиновый профиль у пациентов с метаболическим синдромом и абдоминальным ожирением. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016;61(7):408–412. doi: 10.18821/0869-2084-2016-61-7-408-412.
25. Caillon A., Schiffrin E.L. Role of inflammation and immunity in hypertension: Recent epidemiological, laboratory, and clinical evidence. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(3):21. doi: 10.1007/s11906-016-0628-7.
26. Kim D.H., Kim C., Ding E.L., Townsend M.K., Lipsitz L.A. Adiponectin levels and the risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2013;62(1):27–32. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01453.
27. Pandolfi J.B., Ferraro A.A., Sananez I., Gancedo M.C., Baz P., Billordo L.A. et al. ATP-Induced Inflammation Drives Tissue-Resident Th17 Cells in Metabolically Unhealthy Obesity. *J Immunol*. 2016;196(8):3287–3296. doi: 10.4049/jimmunol.1502506.
28. Шарипова Г.Х., Саидова М.А., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Влияние метаболического синдрома на поражение сердца у больных артериальной гипертензией. *Альманах клинической медицины*. 2015;1(1):102–110. doi: 10.18786/2072-0505-2015-1-102-110.
29. Потехин Н.П., Саркисов К.А., Орлов Ф.А., Алаторцева И.А., Старовойтова И.М., Дроздова И.Н. Влияние абдоминального ожирения на ремоделирование миокарда левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией. *Клиническая медицина*. 2015;93(7):67–70. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24086573>.
30. Newton R., Priyadharshini B., Turka L.A. Immunometabolism of regulatory T cells. *Nat Immunol*. 2016;17(6):618–625. doi: 10.1038/ni.3466.
31. Mian M.O., Barhoumi T., Briet M., Paradis P., Schiffrin E.L. Deficiency of t-regulatory cells exaggerates angiotensin II-induced microvascular injury by enhancing immune responses. *J Hypertens*. 2016;34(1):97–108. doi: 10.1097/HJH.0000000000000761.

References

1. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oshchepkova E.V., Shalnova S.A., Yarovaia E.B., Konradi A.O. et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in Russian population of patients with arterial hypertension. *Kardiologiya = Cardiology*. 2014;54(10):4–12. (In Russ.) doi: 10.18565/cardio.2014.10.4-12.
2. Harvey A., Montezano A.C., Lopes R.A., Rios F., Touyz R.M. Vascular fibrosis in aging and hypertension: molecular mechanisms and clinical implications. *Can J Cardiol*. 2016;32(5):659–668. doi: 10.1016/j.cjca.2016.02.070.
3. Coutinho T., Goel K., Corrêa de Sá D., Kragelund C., Kanaya A.M., Zeller M. et al. Central Obesity and Survival in Subjects With Coronary Artery Disease: A Systematic Review of the Literature and Collaborative Analysis With Individual Subject Data. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(19):1877–1886. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.058.
4. Shah R.V., Murthy V.L., Abbasi S.A., Blankstein R., Kwong R.Y., Goldfine A.B. et al. Visceral Adiposity and the Risk of Metabolic Syndrome Across Body Mass Index: the MESA study. *JACC: Cardiovasc Imaging*. 2014;7(12):1221–1235. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.07.017.
5. Kulikov V.A. Framingham study of the heart: 65 years of studying atherosclerosis. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Vitebsk State Medical University*. 2012;11(2):16–24. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17880395>.
6. Lim S., Meigs J.B. Ectopic fat and cardiometabolic and vascular risk. *Int J Cardiol*. 2013;169(3):166–176. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.08.077.
7. Roberts C.K., Hevener A.L., Barnard R.J. Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. *Comprehensive Physiology*. 2013;3(1):1–58. doi: 10.1002/cphy.c110062.

8. 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.
9. Bondar V.N. Arterial hypertension and metabolic syndrome: features of left ventricular remodeling and diastolic dysfunction. *Aktual'nye problemy sovremennoy meditsiny: Vestnik Ukrainy meditsinskoy stomatologicheskoy akademii = Current Problems of Modern Medicine: Bulletin of Ukraine Medical Stomatology Academy*. 2016;16(1):77–82. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=2566650>.
10. Ryden L., Grant P.J., Anker S.D., Berne C., Cosentino F., Danchin N. et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Diab Vasc Dis Res*. 2014;11(3):133–73. doi: 10.1177/1479164114525548.
11. Kaess B.M., Pedley A., Massaro J.M., Murabito J., Hoffmann U., Fox C.S. The ratio of visceral to subcutaneous fat, a metric of body fat distribution, is a unique correlate of cardiometabolic risk. *Diabetologia*. 2012;55(10):2622–2630. doi: 10.1007/s00125-012-2639-5.
12. Subbaramaiah K., Howe L.R., Bhardwaj P., Du B., Gravaghi C., Yantiss R.K. et al. Obesity Is Associated with Inflammation and Elevated Aromatase Expression in the Mouse Mammary Gland. *Cancer Prevention Research*. 2011;4(3):329–346. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0381.
13. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J., de Simone G., Pickering T.G., Saba P.S. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(7):1550–1558. doi: 10.1016/0735-1097(92)90617-v.
14. Tsioufis C., Kokkinos P., Macmanus C., Thomopoulos C., Faselis C., Doumas M. et al. Left ventricular hypertrophy as a determinant of renal outcome in patients with high cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2010;28(11):2299–2308. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283d95fe.
15. Bautista-Niño P.K., Portilla-Fernandez E., Vaughan D.E., Jan Danser A.H., Roks A.J.M. DNA damage: a main determinant of vascular aging. *Int J Mol Sci*. 2016;17(5):748. doi: 10.3390/ijms17050748.
16. Trayhurn P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. *Physiol Rev*. 2013;93(1):1–21. doi: 10.1152/physrev.00017.2012.
17. Barton M., Prossnitz E.R. Emerging roles of GPER in diabetes and atherosclerosis. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26(4):185–192. doi: 10.1016/j.tem.2015.02.003.
18. Kopilov F.Ju., Ivanov G.G., Dvornikov V.E., Pivchenko N.A., Shumilov K.M. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, diagnosis and prognosis. *Vestnik Rossiyskogo universiteta družby narodov. Seriya Meditsina = RUDN Journal of Medicine*. 2002;3(3):106–130. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/gipertrofiya-levogo-zheludochka-patogenez-dagnostika-i-prognoz>.
19. Rodriguez-Isturbe B., Pons H., Johnson R.J. Role of the immune system in hypertension. *Physiol Rev*. 2017;97(3):1127–1164. doi: 10.1152/physrev.00031.2016.
20. Sakaue T., Suzuki J., Hamaguchi M., Suehiro C., Tanino A., Nagao T. et al. Perivascular adipose tissue angiotensin II type 1 receptor promotes vascular inflammation and aneurysm formation. *Hypertension*. 2017;70(4):780–789. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09512.
21. Fitzpatrick A.L., Kronmal R.A., Gardner J.P., Psaty B.M., Jenny N.S., Tracy R.P. et al. Leukocyte telomere length and cardiovascular disease in the cardiovascular health study. *Am J Epidemiol*. 2007;165(1):14–21. doi: 10.1093/aje/kwj346.
22. Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Safarova A.F., Moiseev V.S. Echocardiographic assessment of myocardial fibrosis in young men with arterial hypertension and different types of left ventricular remodeling. *Kardiologiya = Cardiology*. 2011;51(2):34–39. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16768664>.
23. Polozova E.I., Mamkina N.N. Remodeling in left ventricular structure and geometry in patients with metabolic syndrome and arterial hypertension. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal = Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2017;4(4):26–32. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32246730>.
24. Sumerkina V.A., Golovneva E.S., Telesheva L.F. The markers of dysfunction of endothelium and cytokine profile in patients with metabolic syndrome and abdominal obesity. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2016;61(7):408–412. (In Russ.) doi: 10.18821/0869-2084-2016-61-7-408-412.
25. Caillon A., Schiffrin E.L. Role of inflammation and immunity in hypertension: Recent epidemiological, laboratory, and clinical evidence. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(3):21. doi: 10.1007/s11906-016-0628-7.
26. Kim D.H., Kim C., Ding E.L., Townsend M.K., Lipsitz L.A. Adiponectin levels and the risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2013;62(1):27–32. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01453.
27. Pandolfi J.B., Ferraro A.A., Sananez I., Gancedo M.C., Baz P., Billordo L.A. et al. ATP-Induced Inflammation Drives Tissue-Resident Th17 Cells in Metabolically Unhealthy Obesity. *J Immunol*. 2016;196(8):3287–3296. doi: 10.4049/jimmunol.1502506.
28. Sharipova G.H., Saidova M.A., Zhernakova Yu.V., Chazova I.E. The influence of metabolic syndrome on heart abnormalities in patients with arterial hypertension. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2015;1(1):102–110. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2015-1-102-110.
29. Potekhin N.P., Sarkisov K.A., Orlov F.A., Alatorseva I.A., Starovoitova I.M., Drozdova I.N. The influence of abdominal obesity on left ventricular myocardial remodeling in patients with arterial hypertension. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*. 2015;93(7):67–70. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24086573>.
30. Newton R., Priyadharshini B., Turka L.A. Immunometabolism of regulatory T cells. *Nat Immunol*. 2016;17(6):618–625. doi: 10.1038/ni.3466.
31. Mian M.O., Barhoumi T., Briet M., Paradis P., Schiffrin E.L. Deficiency of t-regulatory cells exaggerates angiotensin II-induced microvascular injury by enhancing immune responses. *J Hypertens*. 2016;34(1):97–108. doi: 10.1097/HJH.0000000000000761.

Информация об авторах:

Полозова Элла Ивановна, д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва; 430005, Россия, Саранск, ул. Большевикская, д. 68; e-mail: ellana78@mail.ru

Пузанова Екатерина Владимировна, аспирант кафедры госпитальной терапии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва; 430005, Россия, Саранск, ул. Большевикская, д. 68; e-mail: puzanova41@yandex.ru

Сеськина Анастасия Александровна, аспирант кафедры госпитальной терапии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва; 430005, Россия, Саранск, ул. Большевикская, д. 68; e-mail: anastasiya.seskina@yandex.ru

Нефедов Николай Сергеевич, клинический ординатор кафедры госпитальной терапии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва; 430005, Россия, Саранск, ул. Большевикская, д. 68; e-mail: nefedov.colia65@mail.ru

Information about the authors:

Ella I. Polozova, Dr. of Sci. (Med.), Docent, Professor of Chair of Hospital Therapy, National Research Ogarev Mordovia State University; 68, Bolshevistskaya St., Saransk, 430005, Russia; e-mail: ellana78@mail.ru

Ekaterina V. Puzanova, Graduate Student of Chair of Hospital Therapy, National Research Ogarev Mordovia State University; 68, Bolshevistskaya St., Saransk, 430005, Russia; e-mail: puzanova41@yandex.ru

Anastasiya A. Seskina, Graduate Student of Chair of Hospital Therapy, National Research Ogarev Mordovia State University; 68, Bolshevistskaya St., Saransk, 430005, Russia; e-mail: anastasiya.seskina@yandex.ru

Nikolay S. Nefedov, Clinical Intern of the department of Hospital Therapy, National Research Ogarev Mordovia State University; 68, Bolshevistskaya St., Saransk, 430005, Russia; e-mail: nefedov.colia65@mail.ru

Лекарственно-индуцированные аритмии

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

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

Резюме

Представлен научный обзор, основанный на материалах консенсуса Американской ассоциации сердца 2020 г. по лекарственным средствам (ЛС), которые могут быть причиной развития аритмий с учетом факторов риска, и руководство по стратегии мониторинга, методов профилактики и подходов к лечению.

Факторы риска лекарственно-индуцированных аритмий разделяют на модифицируемые и немодифицируемые. К немодифицируемым факторам риска относятся врожденные аномалии (изменения проводящей системы, полиморфизм ионных каналов) и заболевания сердца (дилатация полостей, ишемия миокарда). К модифицируемым факторам риска относятся различные электролитные нарушения (гипо-/гиперкалиемия, гипо-/гипермагниемия, гипокальциемия). Ряд ЛС могут приводить к электролитным нарушениям, что требует коррекции препаратами калия и магния. Причиной лекарственных аритмий могут быть состояния, приводящие к изменению фармакокинетики ЛС и повышению плазменных концентраций и метаболитов, обладающих проаритмогенными эффектами, а также межлекарственные взаимодействия.

Наиболее часто лекарственно-индуцированные брадиаритмии вызывают β -блокаторы, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, другие антиаритмические препараты, ивабрадин, дигоксин, анестетики (бупивакаин, пропофол). Лекарственно-индуцированная фибрилляция предсердий достаточно часто возникает на фоне применения антиаритмиков, различных симпатомиметиков, психотропных и противоопухолевых препаратов, противовоспалительных (НПВП, кортикостероиды) и иммуностимулирующих средств (интерлейкин-2, финголимод). Лекарственно-индуцированные предсердные и узловые тахикардии могут возникать на фоне применения различных симпатомиметиков и инотропных средств, некоторых антипсихотических препаратов.

Лекарственно-индуцированную желудочковую тахикардию могут вызывать антиаритмики, инотропные средства и различные симпатомиметики, антипсихотические и противоопухолевые препараты, а также травяные средства (аконит, гинкго билоба). Список лекарств, вызывающих синдром удлиненного интервала QT, включает антиаритмики, противомикробные препараты (макролиды, фторхинолоны, аминохинолины, флуконазол), антипсихотики, противоопухолевые препараты, противорвотные средства и др. Полный список препаратов, увеличивающих интервал QT, представлен на веб-сайте CredibleMeds (Аризона, США).

Стратегии предотвращения лекарственно-индуцированных аритмий включают информированность врачей о факторах риска и потенциально опасных ЛС, адекватный мониторинг за пациентами с риском развития аритмий (контроль ЭКГ, электролитного баланса, функции почек и печени), поддержание электролитного баланса, прежде всего калия и магния. Тактика лечения включает отмену причинного ЛС; купирование и поддерживающая терапия проводится на основе современных международных клинических рекомендаций по различным формам аритмий.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированные аритмии, электролитные нарушения, брадиаритмии, предсердные тахикардии, фибрилляция предсердий, желудочковые аритмии, удлинение интервала QT

Для цитирования: Леонова М.В. Лекарственно-индуцированные аритмии. *Медицинский совет*. 2020;(21):26–40. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-26-40.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Drug-induced arrhythmias

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

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

Abstract

The article provides a scientific review based on the proceedings of the 2020 American Heart Association consensus on drugs that may cause arrhythmias on a risk-sensitive basis and a guidance on strategies for monitoring, prevention methods and therapeutic approaches.

The risk factors for drug-induced arrhythmias are divided into modifiable and non-modifiable. Among the non-modifiable risk factors are congenital anomalies (changes in the conduction system, ion channel polymorphism) and heart diseases (cavity dilatation, myocardial ischemia). Among the modifiable risk factors are various electrolyte disorders (hypo/hyperkalemia, hypo/hypermagnesemia, hypocalcemia). Certain drugs can lead to electrolyte disorders, which require management with potassium and magnesium supplements. The drug-induced arrhythmias can be caused by conditions leading to altered drug pharmacokinetics and increased plasma concentrations and metabolites having proarrhythmogenic effects, as well as drug-drug interactions.

Beta-blockers, non-dihydropyridine calcium channel blockers, other antiarrhythmic drugs, ivabradine, digoxin, anesthetics (bupivacaine, propofol) are the most common culprits in causing drug-induced bradyarrhythmias. The drug-induced atrial fibrillation frequently occurs in patients receiving antiarrhythmics, various sympathomimetics, psychotropic and antineoplastic

drugs, anti-inflammatory (NSAIDs, corticosteroids) and immunotropic agents (interleukin-2, fingolimod). Various sympathomimetics and inotropic drugs, some antipsychotic drugs can produce drug-induced atrial and nodal tachyarrhythmias.

The drug-induced ventricular tachycardia can be caused by antiarrhythmics, inotropics and various sympathomimetics, antipsychotic and antineoplastic drugs, as well as herbal drugs (aconite, ginkgo biloba). The list of drugs that cause a long QT syndrome includes antiarrhythmics, antimicrobial drugs (macrolides, fluoroquinolones, aminoquinolines, fluconazole), antipsychotics, antineoplastic drugs, antiemetics, etc. For a complete list of drugs that prolong a QT interval, see the CredibleMeds website (Arizona, USA). The drug-induced arrhythmia prevention strategies include rising awareness among doctors about risk factors and potentially dangerous drugs, sufficient monitoring of patients at risk of developing arrhythmias (ECG monitoring, electrolyte balance, kidney and liver function), maintenance of electrolyte balance, primarily potassium and magnesium. The therapeutic approach includes discontinuation of a causative drug; relief and maintenance therapy are carried out based on the modern international clinical guidelines for various forms of arrhythmias.

Keywords: drug-induced arrhythmias, electrolyte disorders, bradyarrhythmias, atrial tachycardia, atrial fibrillation, ventricular arrhythmias, QT-prolongation

For citation: Leonova M.V. Drug-induced arrhythmias. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):26–40. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-26-40.

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

ВВЕДЕНИЕ

Многие широко используемые лекарства могут вызывать или усугублять различные аритмии. Многочисленные антиаритмические средства, симпатомиметики, психотропные и антимикробные препараты, а также постоянно растущий список из других фармакотерапевтических классов (противоопухолевые препараты, иммуностимуляторы, анестетики и мн. др.) могут удлинять интервал QT и провоцировать torsades de pointes (TdP). Лекарства также могут вызывать другие аритмии, включая брадиаритмию, фибрилляцию предсердий (ФП)/трепетание предсердий (ТП), предсердную тахикардию, атриовентрикулярную узловую возвратную тахикардию, желудочковую тахикардию.

В сентябре 2020 г. опубликован консенсус Американской Ассоциации Сердца как научный обзор по ЛС, которые могут быть причиной развития аритмий, с учетом факторов риска, и руководство по стратегии мониторинга, методов профилактики и подходов к лечению [1]. Данный документ лег в основу статьи.

ФАКТОРЫ РИСКА ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ АРИТМИИ

Факторы риска развития лекарственной аритмии можно разделить на модифицируемые и немодифицируемые. Главным и наиболее важным немодифицируемым фактором риска являются заболевания сердца. Дилатация сердца из-за длительной сердечной недостаточности может привести к аномальному автоматизму, анаэробный метаболизм в ишемизированном миокарде может повысить мембранный потенциал покоя и привести к нарушению проводимости импульсов (механизм reentry или «повторного входа») [1]. Другие аномалии проводящей системы сердца могут быть причиной развития лекарственно-индуцированной аритмии. Среди них: наличие анатомических изменений нормальной проводящей системы, полиморфизм ионных каналов, врожденный синдром удлиненного интервала QT, которые создают

более высокий риск развития аритмий. Кроме того, наличие анамнеза перенесенных аритмий также предрасполагает к повышенному риску рецидива при приеме определенных ЛС.

К модифицируемым факторам риска развития лекарственно-индуцированных аритмий относятся различные электролитные нарушения, поскольку электролиты являются неотъемлемой частью образования и распространения электрической деполяризации в сердце.

Известно, что нарушение уровня калия вызывает аритмию. Поскольку $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ требует присутствие калия для поддержания мембранного потенциала покоя между 70 мВ и 90 мВ, гипокалиемия может вызвать увеличение мембранного потенциала покоя. Это повышение мембранного потенциала в состоянии покоя может повысить автоматизм и формирование аномальных импульсов в кардиомиоцитах. Кроме того, потенциал действия и рефрактерный период могут увеличиваться при гипокалиемии, что способствует развитию аритмии механизма reentry. Напротив, гиперкалиемия обычно приводит к снижению электрической проводимости в сердце. Это сопровождается расширением комплекса QRS с последующей потерей зубца Р. При выраженной гиперкалиемии или при быстром внутривенном введении препаратов калия возможно развитие фибрилляции желудочков и асистолии.

Не менее важную роль играет магний. Магний участвует во многих физиологических функциях и является кофактором 300 ферментативных реакций в организме. Он активирует АТФазу, которая обеспечивает функционирование насоса $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ и способствует внутриклеточному переносу катионов, включая калий и кальций. Гипомагниемия часто может возникать одновременно с гипокалиемией и гипокальциемией. Многие неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты дисбаланса магния могут быть больше связаны с рефрактерной гипокалиемией и гипокальциемией. Таким образом, может быть трудно адекватно восполнить запас калия или кальция без пополнения запасов магния. Следовательно, при коррекции других электролитов важно контролировать уровень магния в физиологическом диапазоне. При тяжелой

гипомагниемии может наблюдаться усиление автоматизма, что способствует развитию аритмии TdP, в то время как гипермагниемия может вызвать брадикардию, AV-блокаду 1-й степени и удлинение интервала QT.

Помимо электролитных нарушений, пациенты могут иметь состояния, которые изменяют фармакокинетику ЛС, увеличивая риск лекарственных аритмий. Снижение почечного или печеночного клиренса лекарств может повышать уровни плазменных концентраций и метаболитов, обладающих проаритмогенными эффектами.

Кроме того, межлекарственные взаимодействия могут приводить к фармакокинетическим или фармакодинамическим изменениям ЛС и способствовать возникновению побочных эффектов в виде аритмий.

Многие ЛС могут приводить к различным электролитным нарушениям и косвенно быть причиной развития аритмий. В *табл. 1* представлен перечень ЛС, которые могут вызвать дисбаланс отдельных электролитов [2, 3]. Агонисты β -адренорецепторов оказывают влияние на гомеостаз калия и являются причиной гипокалиемии у пациентов в критическом состоянии, что в сочетании с их прямым действием на функции миокарда могут часто вызывать аритмии. Прием петлевых и тиазидных диуретиков может приводить к развитию гипокалиемии и гипомагниемии, что требует мониторинга электролитов в плазме крови. Препараты крови, содержащие цитрат, часто вызывают гипомагниемиию.

Лечение аритмий, возникающих из-за дисбаланса электролитов, обычно требует поддерживающей терапии препаратами калия и магния и восстановление физиологических концентраций электролита.

В национальных рекомендациях указано, что применение солей калия и магния оправданно при лечении и для профилактики желудочковых аритмий у пациентов со

● **Таблица 1.** Перечень ЛС, вызывающих электролитные нарушения, как причина аритмий

● **Table 1.** List of drugs that cause electrolyte disorders as a cause of arrhythmia

Гипокалиемия	Гиперкалиемия
Агонисты β -адренорецепторов Инсулин Петлевые диуретики Тиазидные диуретики Теофиллин Аминогликозиды Амфотерицин В Минералокортикоиды	Калий-сберегающие диуретики Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента Блокаторы рецепторов АП II НПВП Блокаторы β -адренорецепторов Дигоксин
Гипомагниемия	Гипермагниемия
Тиазидные диуретики Петлевые диуретики Аминогликозиды Амфотерицин В Цисплатин Циклоспорин Дигоксин Маннитол Метотрексат Слабительные	Антациды, содержащие магний Слабительные, содержащие магний Продукты парентерального питания Препараты лития

структурно нормальным миокардом при приеме тиазидных диуретиков, на фоне интоксикации сердечными гликозидами, при алкогольных и наркотических интоксикациях [4].

Для профилактики и поддерживающей терапии электролитных расстройств могут применяться комплексные пероральные препараты солей калия и магния, причем органические соли на основе аспарагиновой кислоты (аспартаты) отличаются существенно лучшей биодоступностью в сравнении с неорганическими солями и рекомендуются европейской комиссией при EFSA [5]. При этом именно аспарагинат является «транспортёром электролитов» из-за высокой аффинности к клеткам и свободному проникновению через клеточные мембраны, что облегчает поступление ионов в составе комплексных соединений [6]. Согласно заключению Экспертного совета, начинать коррекцию электролитного баланса можно с калия и магния аспарагината (Панангин); определены целевые уровни электролитов (*табл. 2*) [3].

● **Таблица 2.** Целевые уровни основных электролитов (калия и магния)

● **Table 2.** Target levels of essential electrolytes (potassium and magnesium)

Оптимальный диапазон уровня калия в плазме	Гипокалиемия	Целевой уровень калия в плазме
4,0–5,0 ммоль/л	Ниже 4,0 ммоль/л	Более 4,0 ммоль/л
Оптимальный диапазон уровня магния в плазме	Гипомагниемия	Целевой уровень магния в плазме
0,85–1,10 ммоль/л	Ниже 0,85 ммоль/л	Более 0,85 ммоль/л

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ БРАДИАРИТМИИ

Брадиаритмии классифицируются как дисфункция синусового узла и атриовентрикулярная блокада [7]. ЛС, подавляющие функцию синусового узла, могут вызывать синусовую брадикардию (снижение частоты сердечных сокращений < 60 уд/мин), синусовые паузы или остановку синусового узла. Механизмы развития брадиаритмий включают подавление автоматизма, замедление проводимости или удлинение реполяризации в синусовом узле. Атриовентрикулярная блокада возникает, когда проведение импульса через атриовентрикулярный узел и систему Гиса – Пуркинье подавлено или удлинена рефрактерность. Общая частота лекарственных брадиаритмий неизвестна, но определенные фармакологические классы составляют большинство случаев развития брадиаритмий (*табл. 3*) [1, 7]. Лекарства, подавляющие активность симпатической нервной системы (β -блокаторы) или стимулирующие парасимпатическую нервную систему (неостигмин, дигоксин), подавляют автоматизм синусового узла. Потенциалы действия обоих узлов зависят от тока ионов Na^+ и Ca^{2+} , ингибирование которого может привести к брадиаритмии (блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы обратного захвата серотонина). Центральные α -агонисты (клонидин, метилдопа) снижают высвобождение норэпинефрина. Ивабрадин оказывает селективное

избирательное действие на I_f -каналы в синусовом узле, ингибируя деполяризацию.

Следует избегать применения ЛС, подавляющих функцию синусового или атриовентрикулярного узла, у пациентов с уже существующей дисфункцией при отсутствии кардиостимулятора. Комбинации ЛС, ингибирующих функцию синусового и атриовентрикулярного узла, необходимо избегать или не превышать максимальные суточные дозы. У пациентов с заболеваниями печени и почек может повышаться концентрация в плазме ЛС, метаболизм и выведение которых зависят от этих органов, что повышает риск развития брадиаритмий.

Целесообразно проводить мониторинг пациентов, принимающих ЛС, способные подавлять активность синусового или атриовентрикулярного узла, с помощью периодической ЭКГ в 12 отведениях. Атриовентрикулярная блокада 1-й степени не является абсолютным противопоказанием для приема этих препаратов, но следует контролировать интервал PR, чтобы убедиться, что атриовентрикулярная блокада не прогрессирует.

Тактика лечения лекарственно-индуцированной брадиаритмии включает снижение дозы или прекращение приема препаратов, за исключением случаев, когда лекарство является необходимым и замена недоступна. Отмена препарата может привести к разрешению проблемы, но около 50% пациентов могут иметь рецидивы брадикардии и нуждаться в кардиостимуляторе, поэтому оценку пациента следует продолжать даже после прекращения приема.

Тактика лечения лекарственно-индуцированной брадиаритмии включает снижение дозы или прекращение приема препаратов, за исключением случаев, когда лекарство является необходимым и замена недоступна. Отмена препарата может привести к разрешению проблемы, но около 50% пациентов могут иметь рецидивы брадикардии и нуждаться в кардиостимуляторе, поэтому оценку пациента следует продолжать даже после прекращения приема.

● **Таблица 3.** Перечень ЛС, приводящих к лекарственно-индуцированной брадикардии и атриовентрикулярной блокаде

● **Table 3.** List of drugs that lead to drug-induced bradycardia and atrioventricular block

Фармакотерапевтический класс	Препараты	Частота (%)	Механизмы
Антигипертензивные	β -адреноблокаторы (в т. ч. глазные капли, используемые при глаукоме)	0,6–25	Угнетение автоматизма синусового узла, замедление проведения атриовентрикулярного узла
	Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (верапамил/дилтиазем)	0–11/4,2–16	То же
	Клонидин	5–17,5	Стимуляция центральных α_2 -рецепторов, снижение высвобождения норадреналина
	Метилдопа	-	То же
Антиаритмические	Аденозин	1–8	Подавление синоатриального/атриовентрикулярного узла
	Амиодарон	3–20	То же
	Дронедарон	0,7–2,3	То же
	Дизопирамид	0–4	То же
	Соталол	1,5–17,1	То же
	Пропафенон	0,7–10	Подавление синоатриального/атриовентрикулярного узла и системы Гиса – Пуркинье
	Флекаинид	2–13,2	Угнетение атриовентрикулярного узла и системы Гиса – Пуркинье, угнетение синоатриального узла у пациентов с дисфункцией синусового узла
	Хинидин	-	Подавление синоатриального/атриовентрикулярного узла может уравниваться ваготоническими эффектами
Антиангинальный	Ивабрадин	3,7–15,7	Селективное ингибирование I_f -каналов синусового узла, контролирующей спонтанную диастолическую деполяризацию
Положительный инотропный	Дигоксин	0–7	Повышение тонуса вагуса
Анестетики	Бупивакаин	2–32	Подавление симпатической активности
	Пропофол	14,7	То же
Антидепрессанты, антипсихотические	Циталопрам	-	Ингибирование Na^+ - и Ca^{2+} -каналов
	Флуоксетин	-	
Ингибиторы холинэстеразы	Донепезил	0,6–48	Стимуляция активности парасимпатической нервной системы, приводящей к подавлению автоматизма синусового узла
	Неостигмин	ОР 2,7	
Антиагреганты	Дипиридамол	0,5–6,7	Повышение уровня аденозина, приводящего к прямому подавлению синоатриального/атриовентрикулярного узла

щения приема причинных лекарств. Пациентам с убедительными показаниями к применению β -блокатора или другого препарата, ингибирующего синусовый узел, у которых наблюдается брадиаритмия, может потребоваться имплантация постоянного кардиостимулятора для снижения долгосрочного риска.

Следует обратить внимание на другие провоцирующие факторы (электролитные нарушения, инфекции, гипотиреоз). Для краткосрочного лечения холинолитический препарат атропин 0,5 мг можно вводить внутривенно каждые 3–5 мин до максимальной дозы 3 мг. Пациенты, перенесшие трансплантацию сердца без признаков реиннервации вегетативной нервной системы, не должны получать атропин, поскольку он может вызвать парадоксальную блокаду сердца или даже остановку синусового узла. Пациентам с нарушением гемодинамики, но низкой вероятностью коронарной ишемии, могут быть показаны изопроterenол, дофамин, добутамин или адреналин в соответствии с клиническими рекомендациями [1, 8]. При передозировке блокаторов синусового или атриовентрикулярного узлов может быть актуальным промывание желудка или активированный уголь в зависимости от времени приема.

Для пациентов с передозировкой β -адреноблокаторов или блокаторов кальциевых каналов, у которых брадикардия часто сопровождается нестабильной гемодинамикой (гипотония, снижение системного сосудистого сопротивления, кардиогенный шок), целесообразно применение атропина или внутривенное болюсное введение глюкагона в дозе от 3 до 10 мг с последующей непрерывной инфузией от 3 до 5 мг/ч. Пациентам с передозировкой блокатора кальциевых каналов можно вводить препараты кальция (хлорид кальция или глюконат кальция). Внутривенное введение декстрозы может быть дополнительно назначено. Вместе с тем эти методы не могут купировать гемодинамические нарушения. Имеются клинические данные о применении высоких доз инсулина (1 ед/кг) внутривенным болюсом с последующей непрерывной инфузией 0,5 ед/кг/ч при передозировке β -адреноблокаторов или блокаторов кальциевых каналов [9].

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНЫЕ АРИТМИИ

Фибрилляция предсердий (ФП) и трепетание предсердий (ТП)

Фибрилляция/трепетание предсердий характеризуются быстрой нерегулярной активностью предсердий. ЛС, которые могут вызывать или усугублять фибрилляцию/трепетание предсердий, включают различные сердечно-сосудистые препараты (симпатомиметики, инотропные, антиаритмические препараты), различные стимуляторы, противоопухолевые средства, противовоспалительные препараты, иммуностимуляторы, антипсихотические препараты, алкоголь (табл. 4) [1]. Механизмы лекарственно-индуцированной фибрилляции предсердий различны в зависимости от фармакологического класса. Многие стимуляторы действуют посредством увеличения катехоламиновой активности, что приводит к стимуляции

β -рецепторов, сокращению эффективного рефрактерного периода предсердий, увеличению циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), концентрации внутриклеточного кальция, приводящих к автоматизму предсердий и эктопической деполяризации легочных вен. Аденозин сокращает эффективный рефрактерный период предсердий и способствует эктопии легочных вен. Алкоголь способствует стимуляции симпатической нервной системы, сокращает эффективный рефрактерный период предсердий, увеличивает межпредсердные электромеханические задержки и действует через вагусные пути. В механизме фибрилляции предсердий, индуцированной бисфосфонатами, выделяют роль провоспалительных цитокинов, что сокращает продолжительность потенциала действия предсердий и эффективный рефрактерный период. Механизмы проаритмогенного эффекта на предсердия для многих других агентов остаются неизвестными, в т. ч. для ивабрадина, поскольку он оказывает антиаритмический эффект. Некоторые антиаритмические средства могут вызывать или обострять фибрилляцию/трепетание предсердий, в т. ч. препараты, блокирующие натриевые каналы (флекаинид, пропафенон), которые замедляют проведение в предсердиях, увеличивают продолжительность цикла трепетания и могут привести к атриовентрикулярной проводимости 1:1 с широким комплексом QRS. Следовательно, при применении флекаинида или пропафенона пациентам с трепетанием предсердий необходимо назначать препараты, блокирующие атриовентрикулярный узел. У некоторых пациентов амиодарон может вызывать фибрилляцию предсердий из-за его способности вызывать тиреотоксикоз.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) обладают способностью к развитию фибрилляции предсердий. Так, в метаанализе 5 наблюдательных исследований относительный риск фибрилляции предсердий, ассоциированной с применением неселективных НПВП, составил 1,12 ($p < 0,001$) и 1,24 для коксибов, в т. ч. для пациентов, повторно начавших прием НПВП, – 1,53 [10]. Вероятным объяснением увеличения риска фибрилляции предсердий на фоне применения НПВП может быть модуляция образования простагландинов (прежде всего тромбоксана A2 и простациклина), являющихся медиаторами воспаления, неблагоприятными почечными эффектами, проводящими к электролитным нарушениям (гипонатриемия, гиперкалиемия) [11].

Применение антипсихотических препаратов (антидепрессантов) повышает риск развития лекарственно-индуцированной фибрилляции предсердий на 17% ($p < 0,001$) [12]. Механизм развития фибрилляции предсердий опосредован модуляцией активности вегетативной нервной системы и взаимодействием нейромедиаторов с адренорецепторами (α_1 , β_1 - и β_2 -рецепторы сердца) и мускариновыми рецепторами (M2-рецепторы сердца). Причем такие факторы, как высокая аффинность к M2-рецепторам и более высокие дозы препаратов, являются факторами риска. Так, препараты 2-го поколения имеют больший риск развития фибрилляции предсердий в сравнении с препаратами 1-го поколения (OR 1,61 против OR 1,11, $p < 0,001$).

● **Таблица 4.** Перечень ЛС, приводящих к лекарственно-индуцированной фибрилляции/трепетанию предсердий
 ● **Table 4.** List of drugs that lead to drug-induced atrial fibrillation/flutter

Фармакотерапевтический класс	Препараты	Частота (%)	Механизмы
Антиаритмические	Аденозин	1–12	Сокращение эффективного рефрактерного периода предсердий, повышение эктопии легочных вен
	Амиодарон	-	Тиреотоксикоз
	Флекаинид	-	Ингибирование Na ⁺ -каналов, замедление проводимости в предсердиях
	Пропафенон	До 9	То же
Противоопухолевые	Ингибиторы тирозинкиназы	3,3–6,5	↓ оксида азота, ↑ эндотелин-1, накопление липидов, продукция активных форм кислорода, ингибирование K ⁺ -каналов, митохондриальные нарушения, апоптоз, артериальная гипертензия
	Антрациклины (доксорубин и др.)	1,4–13,8	Увеличение внутриклеточного Ca ²⁺ , активация кальмодулина, активные формы кислорода, митохондриальные нарушения, апоптоз
	Алкалиновые (циклофосфамид, цисплатин и др.)	До 15,5	Нарушение синтеза ДНК и РНК, митохондриальные нарушения, апоптоз, активные формы кислорода, воспаление, влияние на ионные каналы, цитотоксические эффекты
	Блокаторы HER2-рецепторов (трастузумаб и др.)	1,23–19,9	Окислительный стресс, активные формы кислорода, воспаление, вызывающее дисфункцию ионных каналов, апоптоз
	Антиметаболиты (5-фторурацил и др.)	2,6	Нарушение синтеза ДНК, коронарный спазм, ишемия миокарда
	Ингибиторы микротрубочек (паклитаксел и др.)	1–9,4	Нарушение деления клеток, коронарный кровоток, эффекты систолического давления в ЛЖ, возможно, дисфункция синоатриального узла
Антипсихотические	Хлорпромазин	ОР 1,96	Влияние на автономную нервную систему, влияние на M ₂ -рецепторы сердца
	Клозапин	ОР 2,81	То же
	Оланзепин	ОР 1,81	То же
	Рisperидон	ОР 1,25	То же
Антидепрессанты	Флуоксетин	-	Не ясно
НПВП	Диклофенак	ОР 1,2	Снижение образования простаглицлина
	Ингибиторы ЦОГ-2 (эторикоксиб)	ОР 1,16–1,35	То же
Кортикостероиды	Метилпреднизолон	1,8	Не ясно
Бисфосфонаты	Алендронат	0,5 (ОР 1,58–1,96)	Сокращение эффективного рефрактерного периода в предсердиях, увеличение провоспалительных цитокинов
	Золедроновая кислота	0,8–2,2	То же
Бронходилататоры	Альбутерол, тербуталин	До 2,5	Стимуляция β ₂ -адренорецепторов
	Теofilлин	-	Увеличение автоматизма предсердий
	Ипратропиум бромид, тиотропий	1,7	Холинолитический эффект
Симпатомиметики	Изопротеренол	-	Стимуляция β-адренорецепторов
	Эпинефрин	-	Стимуляция α- и β-адренорецепторов
	Допамин	-	Стимуляция α- и β-адренорецепторов, допаминовых рецепторов
Инотропные	Добутамин	До 18	Стимуляция β ₁ -адренорецепторов, усиление трансмембранного тока кальция
	Левосимендан	До 9,1	Увеличение внутриклеточного кальция
	Милренол	2,9–5	Увеличение внутриклеточного кальция
Антиангинальный	Ивабрадин	1,3 (ОР 1,15–1,35)	Не ясно
Иммунотропные	Интерлейкин-2	3,5–6	Провоспалительное действие, влияние на ионные каналы
	Финголимод	0,5	То же
Ингибиторы фосфодиэстеразы	Силденафил	-	Не ясно
	Варденафил	-	Не ясно

Примечание. «-» – нет данных; ОР – относительный риск.

Противоопухолевые препараты разных групп проявляют кардиотоксичность и могут вызывать лекарственно-индуцированную фибрилляцию предсердий, частота которой может достигать 20% [13]. Описаны новые механизмы развития фибрилляции предсердий противоопухолевыми препаратами: воспаление, окислительный стресс и повышение уровня активных форм кислорода, апоптоз, вызывающие дисфункцию и ремоделирование ионных каналов [13]. Трастузумаб может приводить к развитию лекарственно-индуцированной фибрилляции/трепетания предсердий. Так, по результатам метаанализа 15 РКИ с участием 8 124 пациентов, получавших трастузумаб, частота развития фибрилляции предсердий составила 1,22%, в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами – до 2%, в т. ч. в сочетании с антрациклинами – 1,78% [14].

Стратегии профилактики включают назначение самой низкой эффективной дозы препаратов, вызывающих фибрилляцию/трепетание предсердий, минимизацию или отмену использования стимуляторов, избегание чрезмерного потребления алкоголя (например, < 30 г/день) [1]. Пациенты, принимающие препараты, способные спровоцировать фибрилляцию/трепетание предсердий, должны знать о симптомах; ежедневно контролировать их пульс, частоту сердечных сокращений или ритм, возможно, с помощью портативного монитора, если есть высокий риск, и обращаться за медицинской помощью в случае появления стойкой тахикардии, особенно с симптомами.

Тактика лечения лекарственно-индуцированной фибрилляции/трепетания предсердий включает прекращение приема причинного ЛС, что в большинстве случаев способствует спонтанному восстановлению синусового ритма. Контроль частоты сердечных сокращений может быть достигнут с помощью препаратов, блокирующих атриовентрикулярный узел (β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов), при неэффективности – амиодарон [1, 15, 16]. Если продолжительность фибрилляции предсердий > 48 ч или давность неизвестна, необходимо оценивать наличие/отсутствие тромба в предсердии с

помощью чреспищеводной эхокардиографии или проводить не менее 3 нед. антикоагулянтную терапию до начала кардиоверсии [1]. Гемодинамически нестабильным пациентам может потребоваться срочная кардиоверсия, выполняемая в соответствии с действующими рекомендациями [15]. Долгосрочное лечение может включать антикоагулянтную терапию, другие фармакологические методы лечения или может быть рекомендована катетерная абляция [15, 16]. Если фибрилляция предсердий вызвана передозировкой теofilлина или передозировкой других пероральных препаратов, можно рассмотреть возможность применения активированного угля.

Предсердная тахикардия

Предсердная тахикардия характеризуется дискретными зубцами Р с частотой от 100 до 250 уд/мин, может быть очаговой, возникающей из одного участка предсердия, характеризующегося однородной морфологией Р-зубца, или мультифокальной, возникающей из нескольких участков предсердия, характеризующихся ≥ 3 различными морфологиями Р-зубца. Механизмы развития включают повышенный автоматизм, триггерную активность или микроинтерии. Мультифокальная АТ чаще всего встречается у пациентов с основным легочным или заболеванием сердца, при гипомagneмией.

ЛС, которые могут вызывать предсердную тахикардию, включают симпатомиметики, такие как β -агонисты или ингибиторы фосфодиэстеразы (теofilлин) (табл. 5) [1, 16]. Концентрации теofilлина в сыворотке > 20 мкг/мл связаны с более высоким риском развития предсердной тахикардии, включая мультифокальные формы [17]. Токсичность дигоксина может вызывать пароксизмальную предсердную тахикардию в результате ингибирования ионного насоса Na^+/K^+ -АТФазы, увеличения обмена $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -АТФазой, перегрузки внутриклеточным кальцием и усиления автоматизма предсердий, а также вагомиметической активности. Факторами риска дигоксин-индуцированной предсердной тахикардии являются сывороточ-

● **Таблица 5.** Перечень ЛС, приводящих к лекарственно-индуцированной предсердной тахикардии

● **Table 5.** List of drugs that lead to drug-induced atrial tachycardia

Фармакотерапевтический класс	Препараты	Частота (%)	Механизмы
Бронходилататоры	Альбутерол, тербуталин	-	Стимуляция β_2 -адренорецепторов
	Теofilлин	0–16	Увеличение автоматизма предсердий
Симпатомиметики	Изопроterenол	-	Стимуляция β -адренорецепторов
	Эпинефрин	-	Стимуляция α - и β -адренорецепторов
Симпатомиметик-деконгестант	Фенилэфрин	-	Стимуляция постсинаптических α_1 -адренорецепторов, рефлекторная тахикардия
Инотропные	Дигоксин	0–4	Ингибирование Na^+/K^+ -АТФазы, увеличение внутриклеточного кальция, повышение тонуса вагуса
	Добутамин	-	Стимуляция β_1 -адренорецепторов, усиление трансмембранного тока кальция
	Милренон	-	Увеличение внутриклеточного кальция

Примечание. «-» – нет данных; ОР – относительный риск.

ная концентрация дигоксина > 2 нг/мл, заболевания почек со снижением клубочковой фильтрации, гипомагниемия и лекарственные взаимодействия (амиодарон, верапамил, хинидин), приводящие к повышенным суточным концентрациям дигоксина [1].

Стратегии профилактики или снижения риска лекарственно-индуцированной предсердной тахикардии включают отказ от применения стимуляторов и других причинных ЛС; мониторинг концентрации дигоксина в сыворотке крови, особенно при хроническом заболевании почек или взаимодействующих ЛС; избегание концентраций теofilлина в сыворотке > 20 мкг/мл [1].

Лечение лекарственно-индуцированной предсердной тахикардии может включать применение антиаритмических препаратов, урежающих ЧСС (β -блокаторы, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов); некоторые формы могут быть купированы аденозином; также могут быть эффективны антиаритмические препараты классов IA, IC и III (флекаинид, пропafenон, соталол, амиодарон, ибутидил) [1, 16]. Возможно применение катетерной абляции или синхронизированной кардиоверсии постоянным током при нестабильной гемодинамике в соответствии с международными рекомендациями [16, 18]. Кардиоверсия будет неэффективна, если механизм аритмии связан с усилением автоматизма. Лечение мультифокальных форм также должно включать лечение основных заболеваний, применение препаратов магния и препаратов, урежающих ЧСС [16, 18]. Для лечения токсичности дигоксина могут потребоваться фрагменты иммунных антител к дигоксину.

Атриовентрикулярная узловатая возвратная тахикардия (АУВТ)

АУВТ является наиболее распространенной формой пароксизмальных наджелудочковых тахикардий и характеризуется регулярной узкой тахикардией QRS, часто без видимых зубцов Р или зубца Р, который является частью комплекса QRS [16, 18]. Общая распространенность наджелудочковой тахикардии составляет 2,29 на 1 000 человек, 20 из которых $\approx 60\%$ составляют АУВТ. Доля случаев

лекарственно-индуцированных форм АУВТ неизвестна. По сообщениям о случаях развития АУВТ, вызванных применением ЛС, составлена табл. 6 [1]. Механизм развития АУВТ связан с повторным входом импульса в два пути атриовентрикулярного узла, следовательно, должен присутствовать анатомический субстрат двойных атриовентрикулярных узловых путей [19]. В большинстве случаев антероградное проведение происходит по медленному пути атриовентрикулярного узла, за которым следует ретроградное проведение по быстрому пути. Поскольку скорость атриовентрикулярного узлового проведения у восприимчивых людей зависит от симпатического тонуса и адренергической стимуляции, препараты, усиливающие атриовентрикулярное узловое проведение, могут вызвать развитие АУВТ. Кроме того, препараты, которые производят преждевременные экстрасистолы, могут запускать АУВТ путем диссоциации рефрактерных периодов быстрых и медленных путей, обычно ингибируя быстрый путь, позволяя проводимость по медленным путям, и инициировать повторный вход. Для препаратов, вызывающих АУВТ, возможно присутствие обоих механизмов: увеличение скорости проведения в атриовентрикулярном узле и вызванные лекарством преждевременные экстрасистолы действуют как триггеры.

Первоначальное лечение лекарственно-индуцированной АУВТ заключается в прекращении применения причинного ЛС. Если это невозможно, то рекомендуется ограничить дозу индуцирующего препарата и контролировать концентрацию препарата в сыворотке, если это возможно.

Для немедленного купирования АУВТ начальными стратегиями применяются вагусные методы и внутривенное введение аденозина [16, 18]. В случае неудачи возможно использовать внутривенное введение дилтиазема, верапамила или β -адреноблокаторов. Катетерная абляция медленного пути атриовентрикулярного узла имеет высокие показатели долгосрочного успеха с низким риском осложнений.

● **Таблица 6.** Перечень ЛС, приводящих к лекарственно-индуцированной атриовентрикулярной узловатой возвратной тахикардии
● **Table 6.** List of drugs that lead to drug-induced atrioventricular nodular recurrent tachycardia

Фармакотерапевтический класс	Препараты	Частота (%)	Механизмы
Симпатомиметики	Фенилэфрин	-	Стимуляция постсинаптических α_1 -адренорецепторов, рефлексорная тахикардия
Антипсихотические	Клозапин	-	Влияние на автономную нервную систему, влияние на M_2 -рецепторы сердца
	Флуоксетин	-	Не ясно
Бронходилататоры	Альбутерол	0–21	Стимуляция β_2 -адренорецепторов
	Теofilлин	-	Антагонист аденозиновых рецепторов; ингибитор фосфодиэстеразы
Инотропные	Добутамин	0–12	Стимуляция β_1 -адренорецепторов, усиление трансмембранного тока кальция
Кортикостероиды	Метилпреднизолон	-	Неясный механизм, возможно, изменение внутриклеточных электролитов, нарушения реполяризации
Петлевые диуретики	Фуросемид	-	Наблюдается только у детей; быстрое переключение жидкости

Примечание. «-» – нет данных; ОР – относительный риск.

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ АРИТМИИ

Мономорфная желудочковая тахикардия (ЖТ)

ЖТ – это обычно регулярный ритм с частотой ≥ 100 уд/мин и широким комплексом QRS (≥ 120 мсек). Мономорфная ЖТ имеет однородную и стабильную морфологию QRS. Устойчивая ЖТ длится ≥ 30 сек [20]. ЖТ может быть идиопатической, но часто встречается у пациентов с основным заболеванием сердца, таким как ИБС, кардиомиопатия (дилатационная и гипертрофическая), саркоидоз, врожден-

ный порок сердца [20]. В зависимости от гемодинамической реакции симптомы могут варьировать от легкого сердцебиения до гемодинамического коллапса и внезапной остановки сердца. Иногда мономорфная ЖТ может быть спровоцирована приемом лекарств (табл. 7) [1].

Механизмы развития ЖТ включают активацию или ингибирование натриевых каналов миокарда, перегрузку внутриклеточным кальцием, стимуляцию миокардиальных β_2 -рецепторов и индукцию коронарной ишемии. Ингибирование натриевых каналов снижает скорость желудочковой проводимости и рефрактерность, что может

● **Таблица 7.** Перечень ЛС, приводящих к лекарственно-индуцированной желудочковой тахикардии

● **Table 7.** List of drugs that lead to drug-induced ventricular tachycardia

Фармакотерапевтический класс	Препараты	Частота (%)	Механизмы
Антиаритмические	Аденозин	До 5	Повышение активности симпатической нервной системы за счет увеличения активности артериальных хеморецепторов и барорецепторов; может также спровоцировать ишемию миокарда в результате синдрома обкрадывания
	Амиодарон	-	Ингибирование Na^+ -каналов
	Флекаинид	0–13	То же
	Дизопирамид	-	То же
	Ибутилид	0–9,8	То же
	Пропафенон	0–10	То же
	Прокаиnamид	-	То же
	Соталол	-	Не ясно
Инотропные	Дигоксин	До 7	Ингибирование Na^+ - K^+ -АТФазы, увеличение внутриклеточного кальция, что приводит к постдеполяризации и эктопической активности желудочков
	Добутамин	0–15,7	Стимуляция β_1 -адренорецепторов, приводящая к желудочковой эктопической активности
	Милренон	0–9,5	Увеличение внутриклеточного кальция
	Левосимендан	-	Увеличение внутриклеточного кальция
Бронходилататоры	Тербуталин	0–15	Стимуляция β_2 -рецепторов сердца, приводящая к желудочковой эктопической активности
Антиагреганты	Дипиридамол	0,03–0,8	Может также спровоцировать ишемию миокарда в результате синдрома обкрадывания
Противоопухолевые	5-фторурацил	-	Коронарный спазм, ишемия
	Антрациклины	-	Некроз миоцитов
	Трастузумаб	-	Развитие сердечной недостаточности
Антидепрессанты	Циталопрам	-	Не ясно
	Дезипрамин, имипрамин	-	Ингибирование Na^+ -каналов
	Препараты лития	-	То же
Антипсихотики	Хлорпромазин	-	То же
	Тиоридазин	-	То же
Симпатомиметики	Эфедрин	-	Стимуляция α - и β -адренорецепторов
Анестетики	Бупивакаин	-	Ингибирование Na^+ -каналов
Травяные средства	Алкалоид аконит	-	Активация Na^+ -каналов миокарда, увеличение проницаемости для натрия и повышение автоматизма желудочков
	Гинкго билоба	-	Не ясно

Примечание. «-» – нет данных; ОР – относительный риск.

способствовать повторному входу импульса в желудочковую проводящую систему. Этот механизм становится более важным при наличии очага фиброза или рубца, например при перенесенном инфаркте миокарда или кардиомиопатии. Значимое подавление натриевых каналов антиаритмическими препаратами класса IC (флекаинидом, пропафеноном) может привести к увеличению смертности от ЖТ у этих пациентов [21]. Внутриклеточная перегрузка кальцием возникает у пациентов на фоне приема дигоксина (ингибирование насоса $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPазы}$) и токсичностью теофиллина (ингибирование фосфодиэстеразы), что приводит к постдеполяризации и желудочковой эктопии, запускающей ЖТ. Другие механизмы лекарственно-индуцированной мономорфной ЖТ включают коронарное обкрадывание, связанное с применением аденозина и дипиридамола, которые могут вызвать ишемию миокарда; стимуляцию миокардиальных β_2 -рецепторов (добутамин, адреналин), приводящую к эктопической активности желудочков [1].

Профилактика лекарственно-индуцированной ЖТ может быть достигнута путем исключения причинных ЛС, тщательного отбора пациентов и корректировки дозы ЛС. Антиаритмические препараты класса IC не следует использовать у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда или кардиомиопатией. Необходимо проводить терапевтический мониторинг препаратов с узким терапевтическим диапазоном (дигоксин, теофиллин), особенно у пациентов с нарушением функции почек, гипомagneмией или гипокалиемией. Концентрация дигоксина в сыворотке должна поддерживаться на уровне < 2 нг/мл, а концентрация теофиллина в сыворотке должна поддерживаться на уровне < 20 мкг/мл [1].

Лечение лекарственно-индуцированной мономорфной ЖТ зависит от гемодинамической стабильности пациента. Гемодинамически нестабильных пациентов следует срочно лечить с помощью синхронизированной кардиоверсии в соответствии с рекомендациями [20]. Стабильных пациентов можно лечить внутривенным введением амиодарона, лидокаина или прокаинамида, а при необходимости – синхронизированной кардиоверсией. Пациентам с непрекращающейся ЖТ, вызванной флекаинидом, успешно применялись внутривенно лидокаин и амиодарон.

Желудочковые аритмии Torsades de Pointes (TdP)

Аритмия TdP – это особая форма полиморфной желудочковой тахикардии, связанная с удлинением интервала QT [20, 22]. Синдром удлиненного интервала QT может быть наследственным (врожденным) или приобретенным, наиболее частой причиной которого являются ЛС [23]. Лекарственно-индуцированная аритмия TdP характеризуется удлинением интервала QT, скорректированным по ЧСС (QTc), > 500 мсек или удлинением QTc на ≥ 60 мсек от значения до лечения [1].

В период 1970–80-х гг. появились случаи сердечной аритмии вследствие синдрома удлиненного интервала QT на фоне применения антиаритмических препаратов, таких как хинидин, дизопирамид и прокаинамид; в последующие 1990-е гг. стало известно, что некардиальные препараты могут приводить к развитию синдрома

удлиненного интервала QT, такие как терфенадин, астемизол, грепафлоксацин, цизаприд, левометадил, которые были изъяты с рынка из-за летальных случаев аритмии TdP [1, 23]. ЛС, которые могут вызывать аритмию TdP, входят в регулярно обновляемый список препаратов для оценки интервала QT, который ведется Аризонским центром образования и исследований в области терапии (веб-сайт CredibleMeds) [24]. На данном сайте препараты, удлиняющие интервал QT, классифицируются в зависимости от того, связаны ли они с известным, возможным или условным риском развития аритмии TdP и следует ли их избегать у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT. Согласно этим данным, сегодня на рынке остаются доступными более 200 ЛС, потенциально способных вызывать аритмию TdP. Препараты, удлиняющие интервал QT и вызывающие лекарственно-индуцированную аритмию TdP, представлены в табл. 8 [1, 23, 24].

Частота случаев развития аритмии TdP в целом неизвестна. По сообщениям системы фармаконадзора частота случаев колеблется от 2,5 до 4,0 на 1 млн человеко-лет в год у мужчин и женщин до 4,0 на 100 000 человек ежегодно [25, 26]. Истинную частоту аритмии TdP в общей популяции трудно установить, зачастую она недооценивается в результате занижения сведений в системе фармаконадзора и отсутствия специального кода для аритмии TdP в МКБ-10.

Помимо антиаритмических препаратов, имеющих прямое проаритмическое действие через ингибирование каналов I_{Kr} , большая группа неаритмических ЛС обладает способностью к удлинению интервала QT и развитию аритмии TdP. Так, по данным анализа базы данных ВОЗ для антибиотиков групп макролидов и фторхинолонов показан повышенный риск развития аритмий, и в частности аритмий TdP в сравнении с амоксициллином (ОР > 30) [27]. Для трех макролидных антибиотиков описаны случаи синдрома QT, но наибольший – для эритромицина [27, 28]. По данным метаанализа ряда исследований применение фторхинолонов повышает риск развития аритмий, включая удлинение интервала QT и аритмии TdP (ОР 2,29, $p = 0,01$) [29].

Кроме того, для противомаларийных препаратов (хлорохин, гидроксихлорохин) были описаны единичные случаи смерти в результате удлинения интервала QT и аритмии TdP. В период глобальной пандемии COVID-19 препараты хлорохин и гидроксихлорохин были перепрофилированы для лечения, и уже в первом систематическом обзоре выявили до 10% случаев удлинения интервала QT и единичные случаи смерти от аритмии TdP [30]. В последующих исследованиях было установлено, что частота случаев удлинения интервала QT на фоне применения хлорохина/гидроксихлорохина составляет от 10 до 23%, а частота развития желудочковых аритмий также была достоверно повышена для аминохинолинов: 4,3% для хлорохина (ОР 3,561; $p < 0,0001$), 6,5% для хлорохина с макролидом (ОР 4,011; $p < 0,0001$), 6,1% для гидроксихлорохина (ОР 2,369; $p < 0,0001$), 8,1% для гидроксихлорохина с макролидом (ОР 5,106; $p < 0,0001$) [31].

В большом систематическом обзоре обобщены данные о случаях развития синдрома удлинения интервала QT и аритмии TdP для многих некардиологических препаратов,

● **Таблица 8.** Перечень ЛС, приводящих к лекарственно-индуцированному синдрому QT и аритмии Torsades de Pointes
 ● **Table 8.** List of drugs that lead to drug-induced QT syndrome and Torsades de Pointes arrhythmias

Фармакотерапевтический класс	Препараты	Частота (%)	Механизмы
Антиаритмические	Амиодарон	0,7–0,8% при per os; 1,5% при в/в введении	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Дронедарон	<0,1	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Дизопирамид	-	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Дофетилид	1–10	Ингибирование каналов I_{Kr} , аугментация по каналам I_{Na-L}
	Ибутилид	1,2–11,5	Ингибирование каналов I_{Kr} , аугментация по каналам I_{Na-L}
	Прокаинамид	0,3–6	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Соталол	0,2–23,6	Ингибирование каналов I_{Kr} , аугментация по каналам I_{Na-L}
	Флекаинид	-	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Хинидин	2–12	Ингибирование каналов I_{Kr} и I_{to}
Антибиотики	Азитромицин	0,97	Ингибирование каналов I_{Kr} , аугментация по каналам I_{Na-L}
	Эритромицин	0,4	Ингибирование каналов I_{Kr} , аугментация по каналам I_{Na-L}
	Кларитромицин	-	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Рокситромицин	-	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Ципрофлоксацин	-	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Левифлоксацин	0,2	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Моксифлоксацин	-	Ингибирование каналов I_{Kr}
Противогрибковые	Флуконазол	-	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Пентамидин	До 21	Ингибирование каналов I_{Kr}
Противомаларийные	Хлорохин	-	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Гидроксихлорохин	-	Ингибирование каналов I_{Kr}
Антипсихотические	Хлорпромазин	-	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Галоперидол	3,6	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Левомепромазин	-	Не ясно
	Сульпирид, левосульпирид	-	Не ясно
	Тиоридазин	-	Не ясно
	Пимозид	-	Ингибирование каналов I_{Kr}
Антидепрессанты	Циталопрам	-	Ингибирование каналов I_{Kr}
Противорвотные	Домперидон	-	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Дроперидол	<0,1	Ингибирование каналов I_{Kr}
	Ондансетрон	-	Ингибирование каналов I_{Kr}
Анестетики	Пропофол	1,93/млн	Ингибирование каналов I_{Kr} и I_{to}
Противоопухолевые	Акларубицин (антрациклин)	-	Не ясно
	Оксалаплатин	0,07	Не ясно
	Вандетаниб (ингибитор тирозинкиназы)	1,4–2,1	Ингибирование каналов I_{Kr}
Ингибитор MAO	Донепезил	-	Ингибирование каналов I_{Kr}
Спазмолитик, вазодилататор	Папаверин	-	Ингибирование каналов I_{Kr}
Миорелаксант	Теродилин	-	Ингибирование каналов I_{Kr}
Антитромбоцитарный	Анагелид	-	Не ясно
	Цилостазол	-	Не ясно
Антагонист опиоидов	Метадон	-	Ингибирование каналов I_{Kr}

Примечание. «-» – нет данных; OP – относительный риск.

главным образом антипсихотических препаратов (галоперидол, рисперидон, хлорпромазин, клозепин, оланзепин) и антидепрессантов [32]. В крупном систематическом обзоре проведен анализ частоты развития синдрома удлинения интервала QT при применении противоопухолевых препаратов для терапии рака [33]. Взвешенная частота удлинения QTc на фоне цитостатиков (например, антрациклины) варьировала от 0% до 22%, но частота аритмии TdP или внезапной сердечной смерти были чрезвычайно редкими. Риск удлинения QTc при таргетной терапии (например, низкомолекулярными ингибиторами тирозинкиназы) колебался от 0 до 22,7%, при этом значимое удлинение QT > 500 мсек отмечалось у 0 до 5,2% пациентов.

Механизм развития лекарственно-индуцированной аритмии TdP связан с блокированием быстрого тока калия в сердце по каналам I_{Kr} , что приводит к увеличению продолжительности потенциала действия и повышенной восприимчивости, к ранней постдеполяризации, которая может запускать аритмию TdP через повторный вход в фазу 2 [20, 23, 34]. Некоторые ЛС, включая дофетилид, ибутилид, соталол, тиоридазин и эритромицин, также увеличивают продолжительность потенциала действия желудочков, частично за счет увеличения позднего натриевого тока (I_{Na-L}) [35]. Риск лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT и аритмии TdP был описан с помощью концепции резерва реполяризации, которая постулирует, что реполяризация модулируется множеством механизмов, включая баланс функции I_{Kr} , медленного компонента тока калия (I_{Ks}), I_{Na-L} и другими ионными токами [34]. К другим причинам приобретенного удлинения интервала QT относятся электролитные нарушения (гипокалиемия, гипомagneмизм и гипокальциемия), гипотиреоз, выраженная брадикардия, острый инфаркт миокарда, сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, которые могут вызвать TdP или способствовать риску лекарственно-индуцированной аритмии TdP [23]. Кроме того, к факторам риска развития лекарственно-индуцированной аритмии TdP относятся следующие: анамнез лекарственно-индуцированной аритмии TdP; одновременный прием ≥ 2 препаратов, удлиняющих интервал QT; состояния, приводящие к повышенным концентрациям в плазме препаратов, удлиняющих интервал QT, такие как фармакокинетические лекарственные взаимодействия, быстрое внутривенное введение и неадекватная корректировка дозы выводимых почками или метаболизируемых печенью препаратов, удлиняющих интервал QT, у пациентов с заболеваниями почек или печени.

Некоторые пациенты, у которых наблюдается лекарственно-индуцированная аритмия TdP, могут иметь генетическую предрасположенность. Так, почти 30% пациентов, у которых развивается лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT, несут мутации по одному из 5 основных генов (*KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *KCNE1*, *KCNE2*) синдрома удлиненного QT [36]. Кроме того, совокупность частых генетических мутаций может увеличить риск, и полигенная оценка риска позволяет прогнозировать развитие аритмии TdP, вызванную ЛС. Вместе с тем генетический скрининг для прогнозирования риска развития лекарственно-

индуцированной аритмии TdP в настоящее время не рекомендуется международными рекомендациями [20].

Хотя аритмия TdP часто является преходящей и спонтанно прекращающейся, она может перерасти в фибрилляцию желудочков и вызвать внезапную смерть [22]. Некоторые препараты, включая типичные и атипичные антипсихотические средства, фторхинолоновые и макролидные антибиотики, связаны с повышенным риском внезапной смерти или сердечно-сосудистой смерти, потенциально вызванной аритмией TdP [1].

Аритмии TdP являются наиболее хорошо изученным побочным действием ЛС, и по этой причине ее следует потенциально предотвращать.

Потенциал развития лекарственно-индуцированной аритмии TdP можно снизить путем корректировки модифицируемых факторов риска. У пациентов, принимающих препараты, удлиняющие интервал QT, должен поддерживаться уровень основных электролитов калия и магния в сыворотке крови на уровне > 4,0 мЭкв/л и 2,0 мг/дл соответственно [20]. Следует избегать одновременного приема препаратов, удлиняющих интервал QT, с лекарствами, которые ингибируют их метаболизм [22]. У пациентов с заболеваниями почек и печени, соответственно, следует надлежащим образом корректировать дозы препаратов, экскретируемых почками и метаболизирующихся в печени.

Мониторинг пациентов, получающих ЛС, удлиняющие интервал QT, должен включать оценку ЭКГ. У пациентов, принимающих препараты, которые могут вызывать аритмию TdP, особенно имеющих факторы риска, следует контролировать и поддерживать QTc на уровне < 500 мсек в отсутствие удлинения QRS. Перед началом терапии по возможности следует получить исходную ЭКГ. У госпитализированных пациентов, принимающих антиаритмические препараты с известным риском аритмии TdP, и у пациентов с факторами риска аритмии TdP, которые принимают неантиаритмические препараты с проаритмическим действием, интервалы QT следует контролировать ежедневно с помощью ЭКГ в 12 отведениях [22]. Если возможно, рекомендуется автоматический мониторинг QT, который подает сигнал тревоги, если происходит удлинение QT [22]. Пациентам, получающим длительную терапию препаратами, которые могут вызывать аритмию TdP, следует проводить ЭКГ в 12 отведениях для измерения интервалов QT каждые 3–6 мес. в зависимости от наличия других факторов риска. Дистанционные переносные системы ЭКГ-мониторинга позволяют сделать контроль за интервалом QT более простым и удобным [1].

Инструменты поддержки принятия клинических решений были разработаны с целью снижения риска TdP [37]. Так, для лечебных учреждений разработаны компьютерные системы оповещения об интервале QT на уровне анализа всех ЭКГ, которые предупреждают врачей о пациентах с критичным QTc ≥ 500 мсек. Другие аналитические компьютерные системы поддержки для врачей предупреждают о назначении препаратов, удлиняющих интервал QT, пациентам с анамнезом QTc ≥ 500 мсек или которым назначают препараты, удлиняющие QT, пациентам с умеренным или высоким риском удлинения интер-

вала QT в соответствии с оценкой риска. Все эти инструменты способствуют минимизированию назначения препаратов, изменяющих интервал QT, и снижению риска удлинения интервала QT.

Стратегия лечения лекарственно-индуцированной аритмии TdP направлена на прекращение приема препаратов, удлиняющих интервал QT, и проведение коррекции гипокалиемии, гипомagneмизии и гипокальциемии [1]. Гемодинамически нестабильным пациентам с аритмией TdP следует проводить дефибрилляцию, поскольку синхронизация разряда может быть невозможна у пациентов с полиморфной ЖТ [20]. Внутривенное введение магния в дозах 1–2 г, при необходимости повторное, может купировать гемодинамически стабильную аритмию TdP независимо от концентрации магния в сыворотке крови пациента, возможно, в результате подавления ранней постдеполяризации через ингибирование кальциевых каналов [1]. У пациентов с рецидивирующей аритмией TdP, связанной с брадикардией, резистентной к внутривенному введению магния, применение стимуляции (например, изопроterenолом) может остановить аритмию TdP за счет увеличения частоты сердечных сокращений и сокращения интервала QT [20]. Лечение синдрома удлиненного QT типа 2, опосредованного калиевыми каналами, возможно применением мексилетина, который сокращает продолжительность интервала QT [38]. У пациентов без синдрома удлиненного интервала QT пероральный прием мексилетина от 200 до 450 мг в день может предотвратить рецидив аритмии TdP, рефрактерной к отмене препаратов, удлиняющих интервал QT, введению внутривенного магния и коррекции электролитных аномалий [39]. Использование высоких доз сульфата магния (5 г в течение 1 ч) позволяет снижать риск аритмии TdP, связанной с ибутилидом [1].

Укорочение интервала QT

Синдром укороченного интервала QT – это редкая врожденная каналопатия, связанная с повышенным риском внезапной сердечной смерти [40]. Желудочковая проаритмия или внезапная сердечная смерть, связанные с лекарственно-индуцированным укорочением интервала QT, не описаны в литературе, и нет опубликованных рекомендаций по исключению приема ЛС, укорачивающих QT [41]. ЛС, которые могут укорачивать интервал QT, включают противоэпилептические препараты (примидон, ламотриджин, фенитоин и руфинамид), сердечные гликозиды, антиаритмические препараты класса IB (лидокаин, мексилетин), никорандил. Требуется осторожность при применении препаратов, укорачивающих интервал QT, у пациентов с синдромом укороченного QT, за исключением случаев крайней необходимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственно-индуцированные аритмии представляют актуальную проблему в клинической практике, что во многом обусловлено проаритмическими свойствами лекарственных препаратов разных фармакотерапевтических групп. Причем данная проблема имеет отношение

не только для лечения госпитализированных пациентов, но и для амбулаторных больных с разными заболеваниями и клиническими состояниями, получающих ЛС, способные вызывать развитие аритмий, и важна для врачей разных специальностей. Если при использовании кардиоваскулярных препаратов (антиаритмических средств, симпатомиметиков, инотропных препаратов) развитие аритмий, как побочное действие, хорошо известно и всегда сопровождается настороженностью врачей, то для некардиоваскулярных препаратов аритмии остаются непредвидимыми эффектами. Вместе с тем частым осложнением использования психотропных и противоопухолевых препаратов стало развитие фибрилляции предсердий. В настоящее время становятся уже хорошо известными кардиотоксические побочные эффекты разных групп противоопухолевых препаратов, среди которых аритмии (фибрилляция предсердий, наджелудочковые аритмии, нарушения реполяризации сердца).

Механизмы развития лекарственно-индуцированных аритмий разнообразны и включают воздействие на ионные каналы сердца, симпатическую и парасимпатическую регуляцию функций миокарда, провоспалительные и другие эффекты (цитотоксические, оксидативный стресс, апоптоз) повреждения миокарда. Кроме того, могут иметь значение лекарственные взаимодействия или изменения фармакокинетики лекарств вследствие нарушений метаболизма и экскреции, повышающих аритмогенный потенциал ЛС. Наиболее частый неблагоприятный фон для развития лекарственно-индуцированных аритмий создают нарушения электролитного баланса, связанные с заболеваниями ятрогенного характера.

Наиболее важными подходами в предотвращении аритмий, вызванных ЛС, являются информированность клиницистов о предрасполагающих факторах риска, рациональный выбор ЛС, адекватный мониторинг за пациентами с риском развития аритмий. Мониторинг может включать в себя ежедневный контроль ЭКГ, электролитного баланса, оценку функции почек и печени при использовании ЛС, которые могут вызывать аритмию, и при необходимости следует внести соответствующие коррективы в дозировку.

Особую значимость имеет лекарственно-индуцированный синдром удлинения интервала QT с риском развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий Tdp. Именно для данной формы аритмии в связи с большим спектром лекарственных препаратов разных групп разработаны автоматизированные компьютерные технологии поддержки принятия клинических решений для врачей, предостерегающие к их применению у пациентов.

Первым шагом в профилактике лекарственно-индуцированных аритмий является поддержание электролитного баланса, прежде всего калия и магния.

Стратегии лечения лекарственно-индуцированных аритмий основаны на использовании современных международных клинических рекомендаций разных видов аритмий.



Поступила / Received: 05.11.2020
Поступила после рецензирования / Revised: 23.11.2020
Принята в печать / Accepted: 27.11.2020

- Tisdale J.E., Chung M.K., Campbell K.B., Hammadah M., Joglar J.A., Leclerc J., Rajagopalan B. Drug-Induced Arrhythmias: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(15):e214–e233. doi: 10.1161/CIR.0000000000000905.
- Barnes B.J., Hollands J.M. Drug-induced arrhythmias. *Crit Care Med*. 2010;38(6S):188–197. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181de112a.
- Аверин Е.Е., Никитин А.Э., Поздняк А.О., Федорова Е.Л., Жук В.С., Давыдов С.И. и др. Резолюция экспертного совета. Практические аспекты диагностики и коррекции калий- и магнийдефицитных состояний. *Кардиология*. 2020;60(2):155–164. doi: 10.18087/cardio.2020.2.n972.
- Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти – 2018. 2-е изд. М.: ИД Медпрактика-М; 2018. 247 с. Режим доступа: http://bolnica26.ru/wp-content/uploads/2018/11/BCC_2018-RU-143x203-1-1.pdf.
- Aguilar F., Charrondiere U.R., Dusemund B., Galtier P., Gilbert J., Gott D.M. et al. Scientific Opinion of the Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request from the Commission on magnesium aspartate, potassium aspartate, magnesium potassium aspartate, calcium aspartate, zinc aspartate, and copper aspartate added for nutritional purposes to food supplements. *EFSA J*. 2008;883:1–23. Available at: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2008.883>.
- Иежица И.Н., Спасов А.А. Калий-магнийевый гомеостаз: физиология, патофизиология, клинические последствия дефицита и особенности фармакологической коррекции. *Успехи физиологических наук*. 2008;39(1):23–41. Режим доступа: <http://naukarus.com/kaliy-magnievyy-gomeostaz-fiziologiya-patofiziologiya-klinicheskie-posledstviya-defitsita-i-osobennosti-farmakologicheskoy-korrekcii>.
- Kusumoto F.M., Schoenfeld M.H., Barrett C., Edgerton J.R., Ellenbogen K.A., Gold M.R. et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2018;74(7):e51–e156. Available at: <https://www.jacc.org/doi/full/10.1016/j.jacc.2018.10.044>.
- Ревишвили А.Ш., Артюжина Е.А., Глезер М.Г., Базаев В.А., Баталов Р.Е., Бокерия Л.А. и др. Брадиаритмии и нарушения проводимости. Клинические рекомендации. М.; 2020. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_Bradiaritmiya.pdf.
- Engelbrechts K.M., Kaczmarek K.M., Morgan J., Holger J.S. High-dose insulin therapy in beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011;49(4):277–283. doi: 10.3109/15563650.2011.582471.
- Liu G., Yan Y.P., Zheng X.X., Xu Y.L., Lu J., Hui R.T., Huang X.H. Meta-analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2014;114(10):1523–1529. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.08.015.
- Zhang J., Ding E.L., Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2006;296(13):1619–1632. doi: 10.1001/jama.296.13.jrv60015.
- Chou R.H., Lo L.W., Liou Y.J., Shu J.H., Hsu H.C., Liang Y. et al. Antipsychotic treatment is associated with risk of atrial fibrillation: a nationwide nested case-control study. *Int J Cardiol*. 2017;227:134–140. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.185.
- Yang X., Li X., Yuan M., Tian C., Yang Y., Wang X. et al. Anticancer therapy-induced atrial fibrillation: electrophysiology and related mechanisms. *Front Pharmacol*. 2018;9:1058. doi: 10.3389/fphar.2018.01058.
- Yuan M., Tse G., Zhang Z., Han X., Wu W.K.K., Li G. et al. The incidence of atrial fibrillation with trastuzumab treatment: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther*. 2018;36(6):e12475. doi: 10.1111/1755-5922.12475.
- January C.T., Wann L.S., Calkins H., Chen L.Y., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2019;140(2):e125–e151. doi: 10.1161/CIR.0000000000000665.
- Brugada J., Katritsis D.G., Arbelo E., Arribas F., Bax J.J., Blomstrom-Lundqvist C. et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41(5):655–720. doi: 10.1093/eurheartj/ehz467.
- Bittar G., Friedman H.S. The arrhythmogenicity of theophylline. A multivariate analysis of clinical determinants. *Chest*. 1991;99(6):1415–1420. doi: 10.1378/chest.99.6.1415.
- Page R.L., Joglar J.A., Caldwell M.A., Calkins H., Conti J.B., Deal B.J. et al. 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(13):e27–e115. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.856.
- Katritsis D.G., Camm A.J. Atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Circulation*. 2010;122(8):831–840. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.936591.
- Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J., Bryant W.J., Callans D.J., Curtis A.B. et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2018;138(13):e272–e391. doi: 10.1161/CIR.0000000000000549.
- Echt D.S., Liebson P.R., Mitchell L.B., Peters R.W., Obias-Manno D., Barker A.H. et al. CAST Investigators. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*. 1991;324(12):781–788. doi: 10.1056/NEJM199103213241201.
- Drew B.J., Ackerman M.J., Funk M., Gbiler W.B., Kligfield P., Menon V. et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2010;121(8):1047–1060. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192704.
- Schwartz P.J., Woosley R.L. Predicting the unpredictable: drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(13):1639–1650. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.063.
- Woosley R.L., Heise C.W., Gallo T., Tate J., Woosley D., Romero K.A. QTdrugs List, AZCERT, Inc, 1822 Innovation Park Dr., Oro Valley, AZ 85755. Available at: <https://www.CredibleMeds.org>.
- Sarganas G., Garbe E., Klimpel A., Hering R.C., Bröndel E., Haverkamp W. Epidemiology of symptomatic drug-induced long QT syndrome and torsade de pointes in Germany. *Europace*. 2014;16(1):101–108. doi: 10.1093/europace/eut214.
- Darpo B. Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsades de pointes. *Eur Heart J Suppl*. 2001;3(Suppl. K):K70–K80. doi: 10.1016/S1520-765X(01)90009-4.
- Bonaldo G., Andriani L.A., D'Annibali O., Motola D., Vaccheri A. Cardiovascular safety of macrolide and fluoroquinolone antibiotics: An analysis of the WHO database of adverse drug reactions. *Pharmacoevidenc Drug Saf*. 2019;28(11):1457–1463. doi: 10.1002/pds.4873.
- Guo D., Cai Y., Chai D., Liang B., Bai N., Wang R. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. *Pharmazie*. 2010;65(9):631–640. doi: 10.1691/ph.2010.0644.
- Liu X., Ma J., Huang L., Zhu W., Yuan P., Wan R., Hong K. Fluoroquinolones increase the risk of serious arrhythmias: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(44):e8273. doi: 10.1097/MD.00000000000008273.
- Jankelson L., Karam G., Becker M.L., Chinitz L.A., Tsai M.C. QT prolongation, torsades de pointes, and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: a systematic review. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1472–1479. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.008.
- Mehra M.R., Desai S.S., Ruschitzka F., Patel A.N. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020;S0140-6736(20)31180-6. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6.
- Arunachalam K., Lakshmanan S., Maan A., Kumar N., Dominic P. Impact of drug induced long QT syndrome: a systematic review. *J Clin Med Res*. 2018;10(5):384–390. doi: 10.14740/jocmr3338w.
- Porta-Sánchez A., Gilbert C., Spears D., Amir E., Chan J., Nanthakumar K., Thavandiranathan P. Incidence, Diagnosis, and Management of QT Prolongation Induced by cancer therapies: a systematic review. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12):e007724. doi: 10.1161/JAHA.117.007724.
- Roden D.M. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Physiol*. 2016;594(9):2459–2468. doi: 10.1113/jp270526.
- Yang T., Chun Y.W., Stroud D.M., Mosley J.D., Knollmann B.C., Hong C., Roden D.M. Screening for acute IKr block is insufficient to detect torsades de pointes liability: role of late sodium current. *Circulation*. 2014;130(3):224–234. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007765.
- Itoh H., Crotti L., Aiba T., Spazzolini C., Denjoy I., Fressart V. et al. The genetics underlying acquired long QT syndrome: impact for genetic screening. *Eur Heart J*. 2016;37(18):1456–64. doi: 10.1093/eurheartj/ehv695.
- Muensterman E.T., Tisdale J.E. Predictive analytics for identification of patients at risk for QT interval prolongation: a systematic review. *Pharmacotherapy*. 2018;38(8):813–821. doi: 10.1002/phar.2146.
- Bos J.M., Crotti L., Rohatgi R.K., Castelletti S., Dagradi F., Schwartz P.J., Ackerman M.J. Mexiletine shortens the QT interval in patients with potassium channel-mediated type 2 long QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12(5):e007280. doi: 10.1161/CIRCEP.118.007280.
- Badri M., Patel A., Patel C., Liu G., Goldstein M., Robinson V.M. et al. Mexiletine prevents recurrent torsades de pointes in acquired long QT syndrome refractory to conventional measures. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1(4):315–322. doi: 10.1016/j.jacep.2015.05.008.
- Bjerregaard P. Diagnosis and management of short QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2018;15(8):1261–1267. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.02.034.
- Malik M. Drug-induced QT/QTc interval shortening: lessons from drug-induced QT/QTc prolongation. *Drug Saf*. 2016;39(7):647–659. doi: 10.1007/s40264-016-0411-3.

References

1. Tisdale J.E., Chung M.K., Campbell K.B., Hammadah M., Joglar J.A., Leclerc J., Rajagopalan B. Drug-Induced Arrhythmias: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(15):e214–e233. doi: 10.1161/CIR.0000000000000905.
2. Barnes B.J., Hollands J.M. Drug-induced arrhythmias. *Crit Care Med*. 2010;38(6S):188–197. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181de112a.
3. Averin E.E., Nikitin A.E., Pozdnyak A.O., Fedorova E.L., Zhuk V.S., Davydov S.I. et al. Expert Council Resolution. Practical Aspects of the Diagnosis and Correction of Potassium and Magnesium Deficiency States. *Kardiologiya = Cardiology*. 2020;60(2):155–164. (In Russ.) doi: 10.18087/cardio.2020.2.n972.
4. Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A. *Russian guidelines for sudden cardiac death risk assessment and prevention* – 2018, 2nd ed. Moscow: ID Medpraktika-M; 2018. 247 p. (In Russ.) Available at: http://bol-nica26.ru/wp-content/uploads/2018/11/BCC_2018-RU-143x203-1-1.pdf.
5. Aguilar F., Charrondiere U.R., Dusemund B., Galtier P., Gilbert J., Gott D.M. et al. Scientific Opinion of the Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request from the Commission on magnesium aspartate, potassium aspartate, magnesium potassium aspartate, calcium aspartate, zinc aspartate, and copper aspartate added for nutritional purposes to food supplements. *EFSA J*. 2008;883:1–23. Available at: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2008.883>.
6. Iezhitsa I.N., Spasov A.A. Potassium-magnesium homeostasis: physiology, pathophysiology, clinical consequences of deficiency and features of pharmacological management. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk = Advances in Physical Sciences*. 2008;39(1):23–41. (In Russ.) Available at: <http://naukarus.com/kaliv-magnievyy-gomeostaz-fiziologiya-patofiziologiya-klinicheskie-posledstviya-defitsita-i-osobennosti-farmakologicheskoy>.
7. Kusumoto F.M., Schoenfeld M.H., Barrett C., Edgerton J.R., Ellenbogen K.A., Gold M.R. et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2018;74(7):e51–e156. Available at: <https://www.jacc.org/doi/full/10.1016/j.jacc.2018.10.044>.
8. Revishvili A.Sh., Artyuzina E.A., Glezer M.G., Bazaev V.A., Batalov R.E., Bokeriya L.A. et al. *Clinical guidelines. Bradyarrhythmias and conduction disorders*. Moscow; 2020. (In Russ.) Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_Bradiaritmia.pdf.
9. Engebretsen K.M., Kaczmarek K.M., Morgan J., Holger J.S. High-dose insulin therapy in beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011;49(4):277–283. doi: 10.3109/15563650.2011.582471.
10. Liu G., Yan Y.P., Zheng X.X., Xu Y.L., Lu J., Hui R.T., Huang X.H. Meta-analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2014;114(10):1523–1529. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.08.015.
11. Zhang J., Ding E.L., Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2006;296(13):1619–1632. doi: 10.1001/jama.296.13.jrv60015.
12. Chou R.H., Lo L.W., Liou Y.J., Shu J.H., Hsu H.C., Liang Y. et al. Antipsychotic treatment is associated with risk of atrial fibrillation: a nationwide nested case-control study. *Int J Cardiol*. 2017;227:134–140. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.185.
13. Yang X., Li X., Yuan M., Tian C., Yang Y., Wang X. et al. Anticancer therapy-induced atrial fibrillation: electrophysiology and related mechanisms. *Front Pharmacol*. 2018;9:1058. doi: 10.3389/fphar.2018.01058.
14. Yuan M., Tse G., Zhang Z., Han X., Wu W.K.K., Li G. et al. The incidence of atrial fibrillation with trastuzumab treatment: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther*. 2018;36(6):e12475. doi: 10.1111/1755-5922.12475.
15. January C.T., Wann L.S., Calkins H., Chen L.Y., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2019;140(2):e125–e151. doi: 10.1161/CIR.0000000000000665.
16. Brugada J., Katritsis D.G., Arbelo E., Arribas F., Bax J.J., Blomstrom-Lundqvist C. et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41(5):655–720. doi: 10.1093/eurheartj/ehz467.
17. Bittar G., Friedman H.S. The arrhythmogenicity of theophylline. A multivariate analysis of clinical determinants. *Chest*. 1991;99(6):1415–1420. doi: 10.1378/chest.99.6.1415.
18. Page R.L., Joglar J.A., Caldwell M.A., Calkins H., Conti J.B., Deal B.J. et al. 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(13):e27–e115. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.856.
19. Katritsis D.G., Camm A.J. Atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Circulation*. 2010;122(8):831–840. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.936591.
20. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J., Bryant W.J., Callans D.J., Curtis A.B. et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2018;138(13):e272–e391. doi: 10.1161/CIR.0000000000000549.
21. Echt D.S., Liebson P.R., Mitchell L.B., Peters R.W., Obias-Manno D., Barker A.H. et al. CAST Investigators. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*. 1991;324(12):781–788. doi: 10.1056/NEJM199103213241201.
22. Drew B.J., Ackerman M.J., Funk M., Gibler W.B., Klugfield P., Menon V. et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2010;121(8):1047–1060. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192704.
23. Schwartz P.J., Woosley R.L. Predicting the unpredictable: drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(13):1639–1650. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.063.
24. Woosley R.L., Heise C.W., Gallo T., Tate J., Woosley D., Romero K.A. QTdrugs List, AZCERT, Inc, 1822 Innovation Park Dr., Oro Valley, AZ 85755. Available at: <https://www.CredibleMeds.org>.
25. Sarganas G., Garbe E., Klimpel A., Hering R.C., Bronder E., Haverkamp W. Epidemiology of symptomatic drug-induced long QT syndrome and torsade de pointes in Germany. *Europace*. 2014;16(1):101–108. doi: 10.1093/europace/eut214.
26. Darpo B. Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsades de pointes. *Eur Heart J Suppl*. 2001;3(Suppl. K):K70–K80. doi: 10.1016/S1520-765X(01)90009-4.
27. Bonaldo G., Andriani L.A., D'Annibali O., Motola D., Vaccheri A. Cardiovascular safety of macrolide and fluoroquinolone antibiotics: An analysis of the WHO database of adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019;28(11):1457–1463. doi: 10.1002/pds.4873.
28. Guo D., Cai Y., Chai D., Liang B., Bai N., Wang R. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. *Pharmazie*. 2010;65(9):631–640. doi: 10.1691/ph.2010.0644.
29. Liu X., Ma J., Huang L., Zhu W., Yuan P., Wan R., Hong K. Fluoroquinolones increase the risk of serious arrhythmias: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(44):e8273. doi: 10.1097/MD.00000000000008273.
30. Jankelson L., Karam G., Becker M.L., Chinitz L.A., Tsai M.C. QT prolongation, torsades de pointes, and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: a systematic review. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1472–1479. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.008.
31. Mehra M.R., Desai S.S., Ruschitzka F., Patel A.N. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020;S0140-6736(20)31180-6. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6.
32. Arunachalam K., Lakshmanan S., Maan A., Kumar N., Dominic P. Impact of drug induced long QT syndrome: a systematic review. *J Clin Med Res*. 2018;10(5):384–390. doi: 10.14740/jocmr3338w.
33. Porta-Sánchez A., Gilbert C., Spears D., Amir E., Chan J., Nanthakumar K., Thavandiranathan P. Incidence, Diagnosis, and Management of QT Prolongation Induced by cancer therapies: a systematic review. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12):e007724. doi: 10.1161/JAHA.117.007724.
34. Roden D.M. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Physiol*. 2016;594(9):2459–2468. doi: 10.1111/JP270526.
35. ang T., Chun Y.W., Stroud D.M., Mosley J.D., Knollmann B.C., Hong C., Roden D.M. Screening for acute IKr block is insufficient to detect torsades de pointes liability: role of late sodium current. *Circulation*. 2014;130(3):224–234. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007765.
36. Itoh H., Crotti L., Aiba T., Spazzolini C., Denjoy I., Fressart V. et al. The genetics underlying acquired long QT syndrome: impact for genetic screening. *Eur Heart J*. 2016;37(18):1456–64. doi: 10.1093/eurheartj/ehv695.
37. Muensterman E.T., Tisdale J.E. Predictive analytics for identification of patients at risk for QT interval prolongation: a systematic review. *Pharmacotherapy*. 2018;38(8):813–821. doi: 10.1002/phar.2146.
38. Bos J.M., Crotti L., Rohatgi R.K., Castelletti S., Dagradi F., Schwartz P.J., Ackerman M.J. Mexiletine shortens the QT interval in patients with potassium channel-mediated type 2 long QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12(5):e007280. doi: 10.1161/CIRCEP.118.007280.
39. Badri M., Patel A., Patel C., Liu G., Goldstein M., Robinson V.M. et al. Mexiletine prevents recurrent torsades de pointes in acquired long QT syndrome refractory to conventional measures. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1(4):315–322. doi: 10.1016/j.jacep.2015.05.008.
40. Bjerregaard P. Diagnosis and management of short QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2018;15(8):1261–1267. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.02.034.
41. Malik M. Drug-induced QT/QTc interval shortening: lessons from drug-induced QT/QTc prolongation. *Drug Saf*. 2016;39(7):647–659. doi: 10.1007/s40264-016-0411-3.

Информация об авторе:

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

Information about the author:

Marina V. Leonova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Natural Sciences, clinical pharmacologist, Association of Clinical Pharmacologists of Russia; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; e-mail anti23@mail.ru

Оценка эффективности комплексного препарата витаминов группы В в комбинированной терапии поясничных радикулопатий

Ю.Н. Максимов, ORCID: 0000-0002-1430-9741, e-mail: yuri_maximov@mail.ru
 Д.Х. Хайбуллина[✉], ORCID: 0000-0001-6883-7649, e-mail: dina.khaibullina@mail.ru
 Ф.И. Девликамова, ORCID: 0000-0003-4411-7051, e-mail: fdevlikamova@mail.ru

Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11

Резюме

Введение. Радикулопатии являются одной из причин невропатической боли. Среди причин болевого синдрома в спине пояснично-крестцовыми радикулопатиями. Пациенты с радикулопатией имеют выраженное снижение качества жизни, тенденцию к инвалидизации, что обуславливает большой объем диагностических и лечебных мероприятий и связанных с ними экономических потерь. Отсутствует единый взгляд на патогенез радикулопатий, а болевой синдром включает в себя невропатический и ноцицептивный компоненты. Предлагаемые схемы лечения радикулопатий различаются и носят рекомендательный характер.

Целью ретроспективного наблюдательного исследования явилось изучение эффективности препарата Нейробион® в комплексной терапии радикулопатий.

Материалы и методы. Было проведено изучение амбулаторных карт 120 пациентов в возрасте 25–65 лет, страдающих пояснично-крестцовыми радикулопатиями. Пациенты были разделены на 2 группы и получали базисную терапию, включавшую нестероидные противовоспалительные препараты, простые анальгетики, миорелаксанты, антиконвульсанты. Пациенты 1-й группы дополнительно получали препарат Нейробион®.

Результаты и их обсуждение. Более быстрый регресс клинических проявлений наблюдался у пациентов 1-й группы. Результаты лечения у пациентов 1-й группы были выше как по субъективным ощущениям, так и по объективным критериям. Наличие двух лекарственных форм препарата Нейробион® позволяет персонализированно подходить к терапии пациента.

Выводы. Использование препарата Нейробион® является патогенетически обоснованным в лечении радикулопатий, обеспечивает более раннюю положительную динамику субъективных ощущений пациентов и объективных показателей, улучшает качество жизни, приводит к укорочению сроков лечения, снижает экономические затраты. Эффективность и хорошая переносимость препарата Нейробион® позволяют рекомендовать его для включения в комплексную терапию радикулопатий.

Ключевые слова: боль в спине, радикулопатия, невропатическая боль, витамины группы В, лечение

Для цитирования: Максимов Ю.Н., Хайбуллина Д.Х., Девликамова Ф.И. Оценка эффективности комплексного препарата витаминов группы В в комбинированной терапии поясничных радикулопатий. *Медицинский совет.* 2020;(21):42–47. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-42-47.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of the efficacy of a vitamin B complex supplement in the combination treatment of lumbar radiculopathy

Yuriy N. Maksimov, ORCID: 0000-0002-1430-9741, e-mail: yuri_maximov@mail.ru
 Dina Kh. Khaibullina[✉], ORCID: 0000-0001-6883-7649, e-mail: dina.khaibullina@mail.ru
 Farida I. Devlikamova, ORCID: 0000-0003-4411-7051, e-mail: fdevlikamova@mail.ru

Kazan State Medical Academy; 36, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

Introduction. Radiculopathy is one of the causes of neuropathic pain. Among the causes of back pain, lumbar radiculopathy ranks second after non-specific musculoskeletal pain. Patients with radiculopathy have a marked decrease in the quality of life, a tendency to disability, which causes a large amount of diagnostic and therapeutic measures and associated economic losses. There is no unified view on the pathogenesis of radiculopathy, and the pain syndrome includes neuropathic and nociceptive components. The proposed treatment regimens for radiculopathy differ and are of a recommendatory nature.

The purpose of the retrospective observational study was to study the effectiveness of the drug Neurobion® in the complex therapy of radiculopathy.

Materials and methods. The study of outpatient records of 120 patients aged 25–65 years, suffering from lumbosacral radiculopathy was performed. The patients were divided into 2 groups and received basic therapy, which included NSAIDs, simple analgesics, muscle relaxants, and anticonvulsants. Patients of group 1 additionally received the drug Neurobion®.

Results and discussion. Faster regression of clinical manifestations was observed in group 1 patients. The results of treatment in group 1 patients were higher both in terms of subjective feelings and objective criteria. The presence of two medicinal forms of Neurobion® allows a personalized approach to the patient's therapy.

Conclusions. The use of the drug Neurobion® is pathogenetically justified in the treatment of radiculopathy, provides earlier positive dynamics of subjective feelings of patients and objective indicators, improves the quality of life, leads to shorter treatment periods, reducing economic costs. The effectiveness and good tolerability of the drug Neurobion® allow us to recommend it for inclusion in the complex therapy of radiculopathy.

Keywords: back pain, radiculopathy, neuropathic pain, B vitamins, treatment

For citation: Maksimov Yu.N., Khaybullina D.Kh., Devlikamova F.I. Evaluation of the efficacy of a vitamin B complex supplement in the combination treatment of lumbar radiculopathy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):42–47. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-42-47.

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

ВВЕДЕНИЕ

Радикулопатии являются одной из причин невропатической боли [1, 2]. По данным эпидемиологического исследования, в котором приняло участие 46 тыс. человек из 16 стран Европы, боль в спине составила 24% случаев хронической боли [3]. По данным широкомасштабного отечественного исследования «Меридиан», боль в спине явилась причиной обращения за медицинской помощью в 48% случаев, радикулопатия встречалась в 8,9% случаев [4], боль в нижней части спины послужила причиной обращения амбулаторных пациентов трудоспособного возраста в 27,5% случаях [5]. Согласно многочисленным исследованиям [6–10], среди причин болевого синдрома в спине поясничная радикулопатия стоит на втором месте после неспецифической скелетно-мышечной боли. Пациенты с радикулопатией имеют выраженное снижение качества жизни, тенденцию к инвалидизации, что обуславливает большой объем диагностических и лечебных мероприятий и связанных с ними экономических потерь [11–13]. Ежегодные расходы только на эпидуральное введение кортикостероидов у пациентов с дискогенной радикулопатией в США составляют 141 млн долл., а затраты на хирургическое лечение – 306 млн долл. [14]. Вышеизложенные факты по совокупности делают радикулопатию важной медицинской, социальной и экономической проблемой.

Радикулопатии развиваются вследствие разнообразных причин, приводящих к сужению межпозвонкового отверстия. Таковыми могут выступать остеофиты, гипертрофированные фасеточные суставы, различные варианты протрузий и экструзий межпозвонкового диска, отек мягких тканей, локальные нарушения гемодинамики, новообразования и т. д.

Относительно патогенеза радикулопатий на настоящий момент не сформировалось единой точки зрения. Роль компрессионного механизма как единственного фактора, приводящего к развитию радикулопатии, на сегодняшний день подвергается сомнению. Сторонники воспалительной теории рассматривают повреждение межпозвонкового диска в качестве фактора, вызывающего локальный воспалительный процесс в нервной ткани. Причем мнения относительно самого механизма развития воспаления также различаются. В первом случае причиной воспаления является иммунологическая реакция по типу «антиген – антитело», где в роли антигена выступает вещество пульпозного ядра. Во втором – причиной

воспаления считается непосредственное воздействие ферментов пульпозного ядра (в частности, фосфолипазы A2) на окружающие ткани [15].

Таким образом, в патогенезе радикулопатии имеется сочетание компрессионного, воспалительного и иммунологического механизмов, а возникающий при этом болевой синдром представляет смешанную боль, включающую как невропатический, так и ноцицептивный компонент [16]. В условиях недостаточно изученного патогенеза радикулопатий единой точки зрения на лечение также не существует, а приводимые схемы лечения имеют рекомендательный характер.

Целью ретроспективного наблюдательного исследования явилось изучение эффективности препарата Нейробион® в комплексной терапии радикулопатий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования представлял собой ретроспективное изучение амбулаторных карт пациентов с диагнозом «поясничная радикулопатия» (ПР), ведением которых занимались авторы лично. Было проведено изучение амбулаторных карт 120 пациентов: 48 (40%) женщин и 72 (60%) мужчин в возрасте 25–65 лет (средний возраст $45,6 \pm 3,6$ года). Критерием включения в исследование явилось наличие у пациентов радикулопатии корешков L4, L5, S1. В критерии исключения вошли: возраст моложе 25 лет, беременность, период лактации, тяжелая соматическая патология (неконтролируемая артериальная гипертензия, сердечно-сосудистая недостаточность, сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, нарушения функции печени и почек, патология системы гемостаза, заболевания системы кроветворения, коллагенозы, онкологические заболевания), реакции гиперчувствительности к использованным в терапии препаратам. Основным критерием деления пациентов на 2 группы по 60 человек являлось применение препарата Нейробион® в комплексном лечении ПР. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, длительности заболевания, степени выраженности болевого синдрома и неврологических нарушений. Всем пациентам было проведено неврологическое и нейроортопедическое исследование, лабораторная диагностика. Основным методом при диагностике радикулопатии, как и любой невропатической боли, являлся метод клинического исследования, его диагностическая ценность наиболее высока (сила рекомендаций A) [17].

Диагноз выставлялся в соответствии с МКБ-10 и подтверждался данными МРТ, а также электронейромиографией (ЭНМГ) и игольчатой электромиографией (ЭМГ).

Неврологический статус оценивался перед началом лечения, на 14-й и 30-й день лечения, нейрофизиологическое обследование проводилось дважды в следующие сроки: до начала введения препарата (с учетом временного интервала, необходимого для формирования патологического паттерна) и по курсу лечения. В качестве критериев оценки болевого синдрома использовались визуально-аналоговая шкала (ВАШ, диагностическая ценность – высокая, сила рекомендаций А) и опросник МакГилла (диагностическая ценность – средняя, сила рекомендаций В) [17]. Интервал от 0,0 до 10,0 мм по ВАШ расценивался как отсутствие боли, 10–30 мм – минимальная боль, 30–50 мм – умеренная боль, 50–70 мм – сильная боль, 70–90 мм – очень сильная боль, 90–100 мм – максимально выраженная боль. Опросник боли МакГилла позволял охарактеризовать субъективное восприятие характера боли самим пациентом, оценить интенсивность, сенсорный и аффективный компоненты. По бланку опросника, заполненного пациентом, рассчитывались следующие показатели: общий балл (сумма по всем 15 пунктам), «сенсорный» балл (сумма по пунктам 1–11), «аффективный» балл (сумма по пунктам 12–15). Для оценки подвижности поясничного отдела позвоночника использовались пробы Шобера и Отта. Симптом Ласега использовался в качестве критерия выраженности радикулопатии и расценивался как значительно выраженный, если угол подъема выпрямленной ноги составлял менее 30°, умеренно выраженный – от 30 до 45°, слабо выраженный – более 45°.

Диагноз радикулопатии остается клиническим и формально не требует проведения нейрофизиологической диагностики. Однако с целью проведения дифференциального диагноза радикулопатии, поражения периферического нерва и плексопатии возникает необходимость проведения нейрофизиологических методов диагностики, в т. ч. с позиций их клинической интерпретации [18]. С целью изучения состояния периферического нейромоторного аппарата пациентам проводилась игольчатая ЭМГ с оценкой спонтанной и произвольной активности и ЭНМГ с анализом проведения по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов. Исследование проводилось в стандартных условиях на 2-канальном электромиографе Keypoint Portable (Дания), с помощью соответствующих концентрических игольчатых электродов и поверхностных отводящих и стимулирующего электродов. Оценивали состояние моторных волокон большеберцового и малоберцового нервов; проведение по сенсорным волокнам икроножного и поверхностного малоберцового нервов. У всех больных исследовали мышцы нижних конечностей в зависимости от локализации патологического процесса, как правило, переднюю большеберцовую и икроножную мышцы с введением электрода в область стандартной двигательной точки мышцы.

Пациенты обеих групп получали базисную терапию, включавшую нестероидные противовоспалительные пре-

параты (НПВП), простые анальгетики, миорелаксанты, антиконвульсанты. Пациенты 1-й группы дополнительно получали терапию препаратом Нейробион® по следующей схеме: первые 14 дней в инъекционной форме, внутримышечно глубоко по 3,0 мл 1 раз в сутки, после чего проводилась замена препарата на таблетированную форму в дозировке по 1 таблетке 3 раза в день 14 дней, а начиная с 29-го дня терапии доза корректировалась и последующие две недели составляла по 1 таблетке 2 раза в день. Таким образом, длительность общего курса лечения препаратом Нейробион® составила у пациентов 1-й группы 6 нед. Случаев отказа от терапии, прекращения лечения в связи с побочными эффектами, плохой переносимостью препарата зарегистрировано не было. Курс терапии был завершен у пациентов обеих групп.

Статистический анализ данных проводился в программе StatSoft Statistica 7.0 Excel из пакета MS Office 2003 с использованием параметрических и непараметрических методов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании принимали участие 120 пациентов: 48 (40%) женщин и 72 (60%) мужчины в возрасте 25–65 лет (средний возраст $45,6 \pm 3,6$ года). В 1-ю группу вошли 26 (43,3%) женщин и 34 (56,7%) мужчины, во 2-ю группу – 22 (36,7%) женщины и 38 (63,3%) мужчин, таким образом, каждая группа состояла из 60 пациентов. Группы были сопоставимы по основным характеристикам. В обеих группах преобладали пациенты мужского пола, что, очевидно, было связано с большими физическими нагрузками. Клиническая характеристика больных представлена в *табл. 1*.

В клинической картине у всех пациентов обеих групп выявлялся болевой синдром, чувствительные и рефлек-

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика больных

● **Table 1.** Clinical characteristics of patients

Показатели	1-я группа, n (%)	2-я группа, n (%)
Болевой синдром	60 (100)	60 (100)
Радикулопатия L ₄	7 (11,7)	6 (10)
Радикулопатия L ₅	22 (36,7)	20 (33,3)
Радикулопатия S ₁	19 (31,7)	23 (38,3)
Радикулопатия L ₅ , S ₁	12 (20,0)	17 (28,3)
Чувствительные нарушения в зоне дерматомов	60 (100)	60 (100)
Рефлекторные нарушения	60 (100)	60 (100)
Парезы отдельных мышц	14 (23,3)	12 (20,0)
Гипотрофия отдельных мышц	11 (18,3)	9 (15,0)
Симптом Ласега	60 (100)	60 (100)
• слабо выраженный > 45°	8 (13,4)	7 (11,6)
• умеренно выраженный 30–45°	20 (33,3)	22 (36,7)
• резко выраженный < 30°	32 (53,3)	31 (51,7)

торные нарушения, а также симптом Ласега разной степени выраженности. Чаще всего встречалась изолированная радикулопатия корешков L₅ и S₁. Сочетанное поражение корешков L₅ и S₁ выявлялось реже, еще реже диагностировалась радикулопатия корешка L₄.

В обеих группах на фоне проводимого лечения наблюдалась положительная динамика болевого синдрома внутри каждой группы. Выраженность болевого синдрома к окончанию лечения у пациентов, получавших Нейробион® (1-я группа), была значительно ниже. Также у пациентов 1-й группы регресс болевого синдрома наблюдался в более короткие сроки. Динамика болевого синдрома представлена в *табл. 2*.

● **Таблица 2.** Степень выраженности болевого синдрома по ВАШ
● **Table 2.** Severity of pain syndrome according to VAS

Показатели	1-я группа		2-я группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Оценка по ВАШ (М ± m)	64 ± 4,5	28 ± 3,7**	65 ± 4,7	42 ± 4,4*

М – средняя арифметическая переменная; m – средняя ошибка средней арифметической;
*p < 0,05 – внутригрупповое различие; **p < 0,05 – межгрупповое различие.

Достоверная положительная динамика болевого синдрома также подтверждалась анализом результатов опросника МакГилла.

Одним из критериев оценки клинической картины ПР являлся объем глобального движения в позвоночнике и в его поясничном отделе. Для оценки этих показателей нами использовались тесты Шобера и Отта, которые проводились до и после лечения (*табл. 3*).

● **Таблица 3.** Динамика объема движения в позвоночнике
● **Table 3.** Changes in spinal range of motion

	1-я группа		2-я группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Тест Отта (см)	30,8 ± 0,87	32,7 ± 0,89	31,0 ± 0,94	31,9 ± 0,92
Тест Шобера (см)	12,2 ± 1,33	14,1 ± 1,14*	12,3 ± 1,64	13,6 ± 1,17

*p < 0,05 по сравнению с показателями до лечения.

Анализ динамики симптомов натяжения у пациентов показал, что в 1-й группе отмечался более быстрый регресс симптома Ласега, который значимо уменьшился уже к 14-му дню лечения. Значительной динамики рефлекторных и чувствительных нарушений не наблюдалось в обеих группах.

Данные игольчатой ЭМГ выявили у больных до начала проведения программы исследования признаки денервационно-реиннервационного процесса с изменением потенциалов по невротическому типу с различной степенью спонтанной активности (в зависимости от стадии заболевания) и ЭМГ-изменения в виде уплощения гистограммы распределения потенциалов двигательных единиц по длительности и минимальной спонтанной актив-

ности мышечных волокон по окончании программы исследования.

После проведенной терапии изменения были значимы в отношении моторных волокон: несколько увеличилась амплитуда М-ответа при ЭНМГ у тех пациентов, где изначально амплитуда М-ответа была снижена; амплитуда S-ответа в большинстве случаев была в пределах нормы. При первичной ЭНМГ среднее значение амплитуды М-ответа всех исследованных нервов соответствовало табличной норме, однако приближалось к ее нижней границе. Заслуживает внимание анализ диапазона разброса амплитуды М-ответа. Для малоберцового нерва результаты были следующие: 1,8–6,2 мВ – до лечения и 2,2–6,8 мВ – после лечения. Для большеберцового нерва диапазон составил 1,3–8,9 мВ до лечения и 1,8–9,2 мВ – после лечения. Средние значения амплитуды М-ответа при стимуляции двигательных волокон периферических нервов были выше в группе пациентов после проведенной терапии с межгрупповыми различиями. Этот факт свидетельствует о том, что имело место улучшение аксонального транспорта в большей степени у тех пациентов, в комплексное лечение которых входил препарат Нейробион®. Существенных нарушений скорости распространения возбуждения по исследованным периферическим нервам не наблюдалось. Анализ F-волн у пациентов до проведения терапии выявил их выпадения по малоберцовым нервам, что сохранялось и после проведенной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Болевой синдром при радикулопатиях представляет собой сочетание ноцицептивной и невропатической боли, что необходимо учитывать при лечении. Обоснованным является применение в комплексной терапии НПВП, миорелаксантов, антиконвульсантов, при необходимости – простых анальгетиков [16, 19]. В комплексной терапии радикулопатий широко используются витамины группы В, в т. ч. в виде комбинированных препаратов [20–22]. Применение витаминов группы В имеет под собой определенное теоретическое и экспериментальное обоснование. Витамины группы В обладают широким спектром воздействия на биохимические процессы в организме. Они участвуют в обеспечении функционирования структур центральной и периферической нервной системы, что позволяет рассматривать их в качестве нейротрофических препаратов. Кроме того, описан анальгетический эффект витаминов группы В, механизм которого на сегодняшний день до конца не изучен. Есть мнение, что он обусловлен ингибированием синтеза или блокированием действия воспалительных медиаторов [23]. Отдельные работы показали синергизм витаминов группы В и НПВП [24–27].

Дефицит тиамин (витамин В1) приводит к снижению внутриклеточного запаса магния, играющего важную роль в энергетических процессах в нервной системе. Кроме того, нарушается процесс встраивания липидов в миелин, что приводит к изменению биосинтеза и метаболизма нейромедиаторов и глюкозы, появлению в нейронах зон с лактат-ацидозом и внутриклеточным накоплением каль-

ция [24]. Одной из важных функций витамина B6 (пиридоксин) является усиление действия антиноцицептивных медиаторов (норадреналина и серотонина). Кроме того, фосфорилированная форма пиридоксина принимает участие в синтезе таких медиаторов, как ГАМК, гистамин, катехоламины. Витамин B12 (цианокобаламин) участвует в синтезе миелиновой оболочки нервного волокна, созревании эритроцитов, репликации и росте клеток [25].

Таким образом, витамины группы В обеспечивают нормальное функционирование структур нервной системы, и их препараты могут назначаться даже в условиях отсутствия снижения концентрации данных витаминов в плазме крови [25]. Представителем обсуждаемой фармакологической группы является оригинальный комплексный препарат Нейробион®, который выпускается в двух лекарственных формах: таблетки, покрытые оболочкой, и раствор для внутримышечного введения. Инъекционная форма препарата Нейробион® поставляется в ампулах по 3 мл, каждая из которых содержит по 100 мг тиамин и пиридоксина и 1 мг цианокобаламина. Инъекционная форма не включает лидокаин, что позволяет минимизировать аллергические и кардиотоксические побочные риски [28]. Каждая таблетка препарата Нейробион® содержит тиамин дисульфид 100 мг, пиридоксина гидрохлорид 200 мг и цианокобаламин 240 мкг. Необходимо отметить несколько важных моментов относительно таблетированной формы препарата Нейробион®. Во-первых, витамин B1 содержится в липофильной форме, имеющей сродство к фосфолипидам клеточных мембран и более высокую биодоступность по сравнению с водорастворимой формой [29]. Во-вторых, цианокобаламин, обладающий наиболее выраженным ремиелинизирующим и

анальгетическим свойствами, содержится в достаточно высокой дозе – 240 мкг.

Таким образом, наличие двух лекарственных форм препарата Нейробион®, оптимально сбалансированных, но различающихся по дозировке, позволяет персонализированно проводить лечение пациента и при необходимости длительной терапии переходить с парентерального на пероральный прием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование подтверждает патогенетически обоснованное использование препарата Нейробион® в комплексной терапии радикулопатий. Полученные данные указывают, что Нейробион® обеспечивает значительно раннюю положительную динамику как субъективных ощущений пациентов, так и объективных показателей (степени выраженности болевого синдрома, симптомов натяжения, увеличение объема движения в пораженном отделе и позвоночнике в целом, нейрофизиологические показатели). Более быстрое регрессирование клинических проявлений приводит к укорочению сроков лечения, что, безусловно, сказывается на улучшении качества жизни и приводит к уменьшению экономических затрат на лечение. Таким образом, хорошая переносимость препарата Нейробион® и его эффективность позволяют рекомендовать его для включения в комплексную терапию пациентов с радикулопатиями.



Поступила / Received 11.10.2020

Поступила после рецензирования / Revised 29.10.2020

Принята в печать / Accepted 11.11.2020

Список литературы

1. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. *Боль в спине*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 356 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19553918>.
2. Давыдов О.С., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Яхно Н.Н. Невропатическая боль. Современное состояние проблемы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(5–2):262–263. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38957462>.
3. Breivik H., Collett B., Ventafridda V., Cohen R., Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287–333. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009.
4. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов 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>.
5. Эрдеc Ш.Ф., Дубинина Т.В., Галушко Е.А. Боли в нижней части спины в общеклинической практике. *Терапевтический архив*. 2008;80(5):59–61. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23775735>.
6. Подчуфарова Е.В. Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010;2(3):22–29. doi: 10.14412/2074-2711-2010-96.
7. Bardin L.D., King P., Hill D.A. Diagnostic triage for low back pain: A practical approach for primary care. *Med J Aust*. 2017;206(6):268–273. doi: 10.5694/mja16.00828.
8. Hush J.M., Stanton T.R., Siddall P., Marcuzzi A., Attal N. Untangling nociceptive, neuropathic and neuroplastic mechanisms underlying the biological domain of back pain. *Pain Manag*. 2013;3(3):223–236. doi: 10.2217/pmt.13.11.
9. Stafford M.A., Peng P., Hill D.A. Sciatica: a review of history, epidemiology, pathogenesis, and the role of epidural steroid injection in management. *Br J Anaesth*. 2007;99(4):461–473. doi: 10.1093/bja/aem238.
10. Yang X., Zhang Q., Hao X., Guo X., Wang L. Spontaneous regression of herniated lumbar discs: Report of one illustrative case and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016;143:86–89. doi: 10.1016/j.clineuro.2016.02.020.
11. Ashworth J., Konstantinou K., Dunn K.M. Prognostic factors in non-surgically treated sciatica: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:208. doi: 10.1186/1471-2474-12-208.
12. Cook C.E., Taylor J., Wright A., Milosavljevic S., Goode A., Whitford M. Risk factors for first time incidence sciatica: a systematic review. *Physiother Res Int*. 2014;19(2):65–78. doi: 10.1002/pri.1572.
13. Legrand E., Bouvard B., Audran M., Fournier D., Valat J.P. Sciatica from disk herniation: Medical treatment or surgery? *Joint Bone Spine*. 2007;74(6):530–535. doi: 10.1016/j.jbspin.2007.07.004.
14. Daffner S.D., Hymanson H.J., Wang J.C. Cost and use of conservative management of lumbar disc herniation before surgical discectomy. *Spine J*. 2010;10(6):463–468. doi: 10.1016/j.spinee.2010.02.005.
15. Schistad E.I., Espeland A., Pedersen L.M., Sandvik L., Gjerstad J., Røe C. Association between baseline IL-6 and 1-year recovery in lumbar radicular pain. *Eur J Pain*. 2014;18(10):1394–1401. doi: 10.1002/j.1532-2149.2014.502.x.
16. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Абузарова Г.Р., Амелин А.В. и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. *Российский журнал боли*. 2018;(4):5–41. doi: 10.25731/RASP.2018.04.025.
17. Haanpää M., Attal N., Backonja M., Baron R., Bennett M., Bouhassira D. et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*. 2011;152(1):14–27. doi: 10.1016/j.pain.2010.07.031.
18. Рогожин А.А., Девликамова Ф.И. Электромиография в диагностике радикулопатий. *Нервно-мышечные болезни*. 2013;(2):27–34. doi: 10.17650/2222-8721-2013-0-2-27-34.
19. Дадашева М.Н., Агафонов Б.В. Радикулопатии, современная тактика ведения пациентов. *Российский медицинский журнал*. 2016;(3):163–165. Режим доступа: http://www.rmj.ru/articles/bolevoj_sindrom/Radikulopatii_sovremennaya_taktika_vedeniya_pacientov/?print_page=Y#ixzz6MszlpgCa.
20. Андреев В.В., Баранцевич Е.Р. Лечение острых и хронических болевых синдромов при пояснично-крестцовой радикулопатии. *Эффективная фармако-терапия*. 2018;(24):42–49. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36309379>.
21. Кукушкин М.Л. Острая боль в спине: диагностика и лечение. *Нервные болезни*. 2019;(2):46–51. doi: 10.24411/2226-0757-2019-12104.
22. Franca D.S., Souza A.L., Almeida K.R., Dolabella S.S., Martinelli C., Coelho M.M. et al. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. *Eur J Pharmacol*. 2001;421(3):157–164. doi: 10.1016/s0014-2999(01)01038-x.

23. Koike H, Mori K, Misu K, Hattori N, Ito H, Hirayama M, Sobue G. Painful alcoholic polyneuropathy with predominant small-fiber loss and normal thiamine status. *Neurology*. 2001;56(12):1727–1732. doi: 10.1212/wnl.56.12.1727.
24. Oh S.J., Kurokawa K., de Almeida D.F., Ryan H.F. Jr., Claussen G.C. Subacute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 2003;61(11):1507–1512. doi: 10.1212/01.wnl.0000096166.28131.4c.
25. McLane J.A. Retrograde axonal transport in chronic ethanol-fed and thiamine-deficient rats. *Alcohol*. 1990;7(2):103–106. doi: 10.1016/0741-8329(90)90069-o.
26. Brüggemann G., Koehler C.O., Koch E.M. Results of double-blind study of diclofenac + vitamin B1, B6, B12 versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study. *Klin Wochenschrift*. 1990;68(2):116–120. (In Germ.) doi: 10.1007/BF01646858.
27. Старчина Ю.А. Витамины группы В в лечении заболеваний нервной системы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2009;(2):84–87. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13071209>.
28. Камчатнов П.Р., Умарова Х.С., Чугунов А.В. Применение препарата группы Нейробион в неврологической клинике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;(9):105–111. doi: 10.17116/jnevro20151159160-64.
29. Раменская Г.В., Петухова О.А., Смирнов В.В. Клинико-фармакологические аспекты применения препаратов витамина В1 с различной растворимостью в жирах и водных средах. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(4):67–70. doi: 10.14412/2074-2711-2012-425.

References

1. Podchufarova E.V., Yakhno N.N. *Back pain*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 356 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19553918>.
2. Davydov O.S., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Yakhno N.N. Neuropathic pain. Current state of the problem. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(5–2):262–263. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38957462>.
3. Breivik H., Collett B., Ventafridda V., Cohen R., Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287–333. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009.
4. Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Syrovegin A.V. Results of an 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>.
5. Erdes Sh.F., Dubinina T.V., Galushko E.A. Low back pain in general medical practice. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2008;80(5):59–61. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23775735>.
6. Podchufarova E.V. Discogenic lumbosacral radiculopathy. *Nevrologiya, neiropsikihiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;2(3):22–29. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2010-96.
7. Bardin L.D., King P., Maher C.G. Diagnostic triage for low back pain: A practical approach for primary care. *Med J Aust*. 2017;206(6):268–273. doi: 10.5694/mja16.00828.
8. Hush J.M., Stanton T.R., Siddall P., Marcuzzi A., Attal N. Untangling nociceptive, neuropathic and neuroplastic mechanisms underlying the biological domain of back pain. *Pain Manag*. 2013;3(3):223–236. doi: 10.2217/pmt.13.11.
9. Stafford M.A., Peng P., Hill D.A. Sciatica: a review of history, epidemiology, pathogenesis, and the role of epidural steroid injection in management. *Br J Anaesth*. 2007;99(4):461–473. doi: 10.1093/bja/aem238.
10. Yang X., Zhang Q., Hao X., Guo X., Wang L. Spontaneous regression of herniated lumbar discs: Report of one illustrative case and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016;143:86–89. doi: 10.1016/j.clineuro.2016.02.020.
11. Ashworth J., Konstantinou K., Dunn K.M. Prognostic factors in non-surgically treated sciatica: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:208. doi: 10.1186/1471-2474-12-208.
12. Cook C.E., Taylor J., Wright A., Milosavljevic S., Goode A., Whitford M. Risk factors for first time incidence sciatica: a systematic review. *Physiother Res Int*. 2014;19(2):65–78. doi: 10.1002/pri.1572.
13. Legrand E., Bouvard B., Audran M., Fournier D., Valat J.P. Sciatica from disk herniation: Medical treatment or surgery? *Joint Bone Spine*. 2007;74(6):530–535. doi: 10.1016/j.jbspin.2007.07.004.
14. Daffner S.D., Hymanson H.J., Wang J.C. Cost and use of conservative management of lumbar disc herniation before surgical discectomy. *Spine J*. 2010;10(6):463–468. doi: 10.1016/j.spinee.2010.02.005.
15. Schistad E.I., Espeland A., Pedersen L.M., Sandvik L., Gjerstad J., Røe C. Association between baseline IL-6 and 1-year recovery in lumbar radicular pain. *Eur J Pain*. 2014;18(10):1394–1401. doi: 10.1002/j.1532-2149.2014.502.x.
16. Davydov O.S., Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Abuzarov G.R., Amelin A.V. et al. Neuropathic pain: clinical recommendations for the diagnosis and treatment of the Russian society for the study of pain. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain*. 2018;(4):5–41. (In Russ.) doi: 10.25731/RASP.2018.04.025.
17. Haanpää M., Attal N., Backonja M., Baron R., Bennett M., Bouhassira D. et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*. 2011;152(1):14–27. doi: 10.1016/j.pain.2010.07.031.
18. Rogozhin A.A., Devlikamova F.I. Electromyography in the diagnosis of radiculopathies. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases*. 2013;(2):27–34. (In Russ.) doi: 10.17650/2222-8721-2013-0-2-27-34.
19. Dadasheva M.N., Agafonov B.V. Radiculopathy, modern patient management tactics. *RMZh = RMJ*. 2016;(3):163–165. (In Russ.) Available at: http://www.rmj.ru/articles/bolevoy_sindrom/Radikulopatii_sovremennaya_taktika_vedeniya_pacientov/?print_page=Y#ixzz6MzslpgCa.
20. Andreyev V.V., Barantsevich Ye.R. Acute and chronic pain treatment in lumbosacral radiculopathy. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2018;(24):42–49. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36309379>.
21. Kukushkin M.L. Acute back pain: diagnosis and treatment. *Nervnye bolezni = Nervous Diseases*. 2019;(2):46–51. (In Russ.) doi: 10.24411/2226-0757-2019-12104.
22. Franca D.S., Souza A.L., Almeida K.R., Dolabella S.S., Martinelli C., Coelho M.M. et al. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. *Eur J Pharmacol*. 2001;421(3):157–164. doi: 10.1016/S0014-2999(01)01038-X.
23. Koike H, Mori K, Misu K, Hattori N, Ito H, Hirayama M, Sobue G. Painful alcoholic polyneuropathy with predominant small-fiber loss and normal thiamine status. *Neurology*. 2001;56(12):1727–1732. doi: 10.1212/wnl.56.12.1727.
24. Oh S.J., Kurokawa K., de Almeida D.F., Ryan H.F. Jr., Claussen G.C. Subacute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 2003;61(11):1507–1512. doi: 10.1212/01.wnl.0000096166.28131.4c.
25. McLane J.A. Retrograde axonal transport in chronic ethanol-fed and thiamine-deficient rats. *Alcohol*. 1990;7(2):103–106. doi: 10.1016/0741-8329(90)90069-o.
26. Brüggemann G., Koehler C.O., Koch E.M. Results of double-blind study of diclofenac + vitamin B1, B6, B12 versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study. *Klin Wochenschrift*. 1990;68(2):116–120. (In Germ.) doi: 10.1007/BF01646858.
27. Starchina Yu.A. B-group vitamins in the treatment of nervous system. *Nevrologiya, neiropsikihiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2009;(2):84–87. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13071209>.
28. Kamchatnov P.R., Umarova Kh.S., Chugunov A.V. The use of neurobion in neurological practice. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;(9):105–111. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20151159160-64.
29. Ramenskaya G.V., Petukhova O.A., Sмирнов V.V. Use of vitamin B1 preparations with different solubility in fats/oils and aqueous media: Clinical and pharmacological aspects. *Nevrologiya, neiropsikihiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(4):67–70. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2012-425.

Информация об авторах:

Максимов Юрий Николаевич, к.м.н., доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11; e-mail: yuri_maximov@mail.ru
Хайбуллина Дина Хамитовна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11; e-mail: dina.khaibullina@mail.ru
Девликамова Фарида Ильдусовна, д.м.н., профессор кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11; e-mail: fdevlikamova@mail.ru

Information about the authors:

Yuriy N. Maksimov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Neurology, Kazan State Medical Academy; 36, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; e-mail: yuri_maximov@mail.ru
Dina Kh. Khaibullina, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Neurology, Kazan State Medical Academy; 36, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; e-mail: dina.khaibullina@mail.ru
Farida I. Devlikamova, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Neurology, Kazan State Medical Academy; 36, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; e-mail: fdevlikamova@mail.ru

Применение толперизона в комплексной терапии мышечно-тонического синдрома у людей с высоким уровнем физической активности

О.Г. Гутянский^{1✉}, ORCID: 0000-0002-9807-5857, e-mail: tvovfd@mail.ru

А.Н. Зарубин^{2,3}, e-mail: dr_zarubin@mail.ru

¹ Областной клинический врачебно-физкультурный диспансер; 170008, Россия, Тверь, ул. Озерная, д. 1

² Городская клиническая больница №1 им. В.В. Успенского; 170006, Россия, Тверь, ул. Софьи Перовской, д. 47

³ Клиника восстановительной медицины; 170001, Россия, Тверь, ул. Карла Маркса, д. 3а

Резюме

Введение. Дорсалгия является одним из наиболее распространенных заболеваний у людей, систематически занимающихся физической культурой и спортом. В связи с ожидаемым к 2024 г. ростом числа физически активных граждан особое значение приобретает совершенствование методик их медикаментозной и физической реабилитации.

Целью исследования является оценка клинической эффективности применения миорелаксанта центрального действия, содержащего толперизон, в комплексной терапии дорсалгии, сопровождающейся мышечно-тоническим синдромом.

Материалы и методы. В исследовании двум группам пациентов (по 30 человек в каждой) с мышечно-тоническим синдромом проводилась терапия, включавшая НПВС и нейротропный витаминный комплекс (в группе сравнения), а также дополнительно миорелаксант центрального действия (в основной группе).

Результат лечения оценивался по динамике жалоб и объективного неврологического статуса пациентов, степени болезненности мышц при пальпации, оценке болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале боли.

Объективным методом оценки служила эластография сдвиговой волны (ЭСВ) дефансированных мышц.

Ранее в клинической практике мышечное напряжение у пациентов обычно оценивалось посредством ручной пальпации, т. е. только качественно и субъективно. ЭСВ является независимым от оператора относительно воспроизводимым и количественным методом оценки сухожилий и мышц.

ЭСВ в данном исследовании использовалась для более объективной оценки и сравнения эластичности симметричных мышц спины – «пораженной» и «здоровой» – до и после применения лекарственных средств.

Результаты. В результате исследования была установлена высокая клиническая эффективность толперизона в комплексной терапии боли в нижней части спины, сопровождающейся мышечно-тоническим синдромом, которая подтверждалась более значимым снижением мышечно-тонического синдрома по данным анализа жалоб и степени болезненности мышц при пальпации, более выраженным регрессом болевого синдрома по ВАШ в основной группе пациентов относительно группы сравнения. По данным эластографии, проведенной до и после терапии, выявлено более значимое снижение мышечно-тонического синдрома в группе, применявшей толперизон.

Заключение. По итогам исследования подтверждена клиническая эффективность толперизона, выпускаемого фармацевтической компанией «Сотекс». Препарат рекомендован для применения в комплексной терапии дорсалгий (дорсопатий), сопровождающихся мышечно-тоническим (миофасциальным) синдромом, как у пациентов без должного уровня физической активности, так и у систематически занимающихся физической культурой и спортом.

Ключевые слова: боль в нижней части спины, дорсалгия, мышечно-тонический синдром, миофасциальный синдром, дефанс, модуль Юнга, эластография

Для цитирования: Гутянский О.Г., Зарубин А.Н. Применение толперизона в комплексной терапии мышечно-тонического синдрома у людей с высоким уровнем физической активности. *Медицинский совет.* 2020;(21):49–58. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-49-58.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Tolperisone in the combination treatment of muscular tonic syndrome in individuals with a high level of physical activity

Oleg G. Gutianskii^{1✉}, ORCID: 0000-0002-9807-5857, e-mail: tvovfd@mail.ru

Aleksey N. Zarubin^{2,3}, e-mail: dr_zarubin@mail.ru

¹ Regional Clinical Exercise Therapy Dispensary; 1, Ozernaya St., Tver, 170008, Russia

² Uspenskiy City Clinical Hospital No. 1; 47, Sophia Perovskaya St., Tver, 170006, Moscow

³ Restorative Health Clinic; 3a, K. Marx St., Tver, 170001, Russia

Abstract

Introduction. Dorsalgia is one of the most common diseases in individuals practising regular physical training and sports

Rationale. Because of the growth of the number of physically active individuals expected to rise by 2024, the improvement of drug and physical rehabilitation methods comes into sharp focus.

The objective of the study is to evaluate the clinical efficacy of the use of a centrally acting muscle tolperisone-containing relaxant in the combined treatment of dorsalgia accompanied by a muscular tonic syndrome.

Materials and methods. In the study, two groups of patients (30 people each) with muscular tonic syndrome received therapy that included NSAIDs and a neurotropic vitamin complex (in the comparison group), and additionally a centrally acting muscle relaxant (in the treatment group).

The treatment outcome was assessed by changes in complaints and the objective neurological status of patients, the degree of muscle soreness upon palpation, and the evaluation of pain syndrome using a visual analogue scale.

The shear wave elastography (SWE) of defunct muscles was used as an objective assessment method.

Earlier in clinical practice, muscle tension in patients was usually assessed using manual palpation, i.e., only qualitatively and subjectively. SWE is an operator-independent, relatively reproducible, and quantitative method for assessing tendons and muscles. SWE was used in this study to obtain more objective assessment and comparison of the elasticity of “affected” and “healthy” symmetrical back muscles before and after the use of drugs.

Results. The study showed a high clinical efficacy of tolperisone in the combination therapy of the lower back pain accompanied by muscular tonic syndrome, which was confirmed by a more significant decreased muscle-tonic syndrome based on the evaluation of complaints and the degree of muscle soreness upon palpation, a more pronounced regression of pain syndrome according to VAS in the treatment group of patients vs the comparison group. According to the elastography findings before and after treatment, the group receiving tolperisone showed a more significant decrease in muscular tonic syndrome.

Conclusion. The study confirmed the clinical efficacy of tolperisone manufactured by Sotex pharmaceutical company. On these grounds we recommend that the drug is used in combination therapy for dorsalgias (dorsopathies) accompanied by a muscular tonic (myofascial) syndrome both in patients without a proper level of physical activity, and in those practising regular physical training and sports.

Keywords: lower back pain, dorsalgia, muscular tonic syndrome, myofascial syndrome, defense, Young's modulus, elastography

For citation: Gutianskii O.G., Zarubin A.N. Tolperisone in the combination treatment of muscular tonic syndrome in individuals with a high level of physical activity. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):49–58. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-49-58.

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

ВВЕДЕНИЕ

Исполнение Указа Президента РФ от 07.05.2018 г. №204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» предполагает, что к 2024 г. необходимо увеличить долю граждан, ведущих здоровый образ жизни, а доля граждан, систематически занимающихся физической культурой и спортом, должна вырасти до 55%.

Костно-мышечная система (КМС) людей, постоянно занимающихся физической культурой и спортом, в течение многих лет подвергается интенсивным физическим нагрузкам, что вызывает ее перенапряжение и повышает угрозу травматизации и развития различных посттравматических заболеваний.

У людей, систематически занимающихся спортом, одним из наиболее распространенных заболеваний является дорсалгия, или дорсопатия, – боль внизу спины (МКБ 10 – М 54.5).

Дорсопатия часто ведет к снижению работоспособности, спортивной результативности, препятствует совершенствованию и росту физических качеств человека [1].

Наиболее частыми причинами, приводящими к перегрузке КМС у лиц, систематически занимающихся физической культурой и спортом, являются:

- постоянное увеличение нагрузок, не соответствующее функциональным возможностям организма;
- резкое повышение интенсивности нагрузки;

- изменение техники спортивного навыка без достаточной адаптации организма;

- стереотипные движения – повторяющиеся однообразные движения, происходящие с сокращением определенных групп мышц. Их перегрузка ведет к образованию уплотнений и формированию миофасциального болевого синдрома (МБС);

- наличие «слабого звена» в костно-мышечной системе, где происходит концентрация напряжения при физической нагрузке и, как следствие, травматизация [2].

Развитие и совершенствование новых методик медикаментозной и физической реабилитации одинаково важно как для граждан, систематически занимающихся спортом и физической культурой, так и для лиц, не имеющих повседневного серьезного уровня физической активности.

Боли в спине могут быть неспецифическими (скелетно-мышечными), специфическими, т. е. связанными с соматической патологией (опухоли, травмы, инфекции и др.), и вызванными компрессией корешка (радикулопатией) [3–7].

Наиболее часто источником боли в нижней части спины являются мышцы спины и связки, межпозвоноковый диск, фасеточные суставы, крестцово-подвздошные сочленения [8].

Мышечная, или миофасциальная, боль чаще всего связана с чрезмерным растяжением связок, сухожилий и мышц при нефизиологических нагрузках, скручивающих движениях или при нагруживании неразогретых мышц.

Хотя среди врачей и бытует мнение, что боли в спине почти в 90% случаев являются проявлением миофасциального синдрома, нельзя недооценивать и вертеброгенный фактор в развитии дорсалгий.

Дегенеративно измененные межпозвонковые диски обуславливают постоянную ирритацию болевых рецепторов, вызывая возбуждение сегментарного аппарата спинного мозга. Это, в свою очередь, вызывает мышечный дефанс. Итогом длительного напряжения мышц является ухудшение метаболизма, гипоксия, локальный отек, появление участков с измененной мышечной трофикой. В итоге спазмированная мышца запускает маховик порочного круга «боль – миодефанс – боль», что может способствовать формированию миофасциального синдрома [9, 10].

С учетом актуальности проблемы и возможности оказания специализированной врачебной помощи в условиях ГБУЗ «ОКВФД» была сформулирована цель данного исследования.

Целью исследования являлась оценка клинической эффективности применения миорелаксанта центрального действия, содержащего толперизон, в комплексной терапии мышечно-тонического синдрома.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 60 человек (из них 60% – мужчины, 40% – женщины), систематически занимающихся физкультурой и спортом, в основном видами спорта циклической направленности (лыжи, плавание, велосипед, фитнес), связанными с напряженными сгибательно-разгибательными и ротаторными движениями в грудном и поясничном отделах позвоночника, переохлаждением его мышечно-связочного аппарата, приводящими к поражению структур ниже-грудного и пояснично-крестцового отделов.

Из пациентов (спортсменов и людей, занимающихся физической культурой), страдающих дорсопатией с проявлениями мышечно-тонического (миофасциального) синдрома, были сформированы две группы, сопоставимые по половозрастному составу, по 30 человек в каждой (табл. 1).

Отмечается преобладание представителей мужского пола на 20%.

● **Таблица 1.** Состав пациентов по полу и возрасту
● **Table 1.** Age and sex profile of patients

Возраст, лет	Количество больных по полу, человек (%)		
	Мужчины	Женщины	Итого
18–25	3 (5)	4 (6,6)	7 (11,6)
26–30	9 (15)	7 (11,6)	16 (26,6)
31–35	15 (25)	9 (15)	24 (40)
36–40	9 (15)	4 (6,6)	13 (21,6)
По группам	36 (60)	24 (40)	60 (100)

Методика исследования

Пациенты были рандомизированы на две группы.

Критерии включения: возраст пациентов от 18 до 40 лет, диагноз «поясничная боль» (дорсалгия) с мышечно-тоническим (миофасциальным) синдромом, болевой синдром по ВАШ > 40 мм, отсутствие противопоказаний к назначению препаратов, подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: непереносимость препаратов, некомплаентность, наличие «свежей» грыжи МПД размером более 0,5 см, листез позвонков более 0,4 см, посттравматические изменения позвоночника, специфический характер болевого синдрома.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft, USA), версия 6. В качестве критерия достоверности использовали статистический критерий Манна – Уитни для двух несвязанных групп. Для сравнения групп по качественному бинарному признаку применяли классический критерий χ^2 Пирсона. Во всех случаях достоверными считались различия при $p < 0,05$.

В ходе рутинного неврологического обследования выявлялись жалобы пациентов, проводился осмотр спины, выявление болевых (триггерных) точек в заинтересованных мышцах, наличие дефанса. Степень болезненности мышц определяли пальпацией. Степени болезненности ранжировались так:

- 1-я степень – умеренная болезненность, без двигательных реакций;
- 2-я степень – выраженная болезненность, сопровождающаяся мимической реакцией больного;
- 3-я степень – резко выраженная болезненность, общая двигательная реакция больного [11].

Оценку болевого синдрома осуществляли и по визуально-аналоговой шкале боли в миллиметрах (ВАШ, Visual Analogue Scale, VAS).

У всех пациентов проводилось (или имелось) МРТ-исследование грудного/пояснично-крестцового отдела позвоночника.

На аппарате Canon Aplio 300 всем пациентам обеих групп (основной и сравнения) до начала приема лекарственных средств проводилась эластография сдвиговой волны (ЭСВ) наиболее дефансированных мышц, а в последний день их приема (или на следующий) – контрольное исследование тех же мышц.

В последние годы ультразвуковые технологии обследования опорно-двигательного аппарата получили широкое распространение. Благодаря доступности и относительно низкой стоимости они являются незаменимым методом диагностики. Частота использования ЭСВ для исследования мышц стремительно растет. Эластография сдвиговой волны считается в США наиболее подходящим для диагностики заболеваний опорно-двигательного аппарата типом эластографии, широко используемым для контроля лечения сухожилий, связок и мышц.

Помимо получения морфологических данных, теперь возможно получить биомеханическую информацию

путем количественной оценки эластичности скелетно-мышечных структур с помощью ультразвуковой эластографии. Возможна более ранняя диагностика дегенеративных процессов и проведение последующих оценок заживления и эффектов лечения. Эластография позволяет перейти от УЗИ-обследования к УЗИ-пальпации для диагностики состояния ткани.

Технология эластографии сдвиговой волны является аналогом пальпации, обычно проводимой вручную врачом для диагностики и определения такой характеристики ткани, которая в технических терминах называется модулем упругости.

Среди различных доступных методов эластографии наиболее часто используемым методом является эластография в режиме реального времени, которая позволяет получать эластограмму ткани и изображение в В-режиме одновременно, однако она зависит от оператора и не может быть использована для расчета абсолютного модуля упругости.

Кроме того, для получения относительного коэффициента деформации ткани для эластографии в реальном времени необходима эталонная область интереса, которая обычно представляет собой стандартную подкожную жировую клетчатку с постоянной эластичностью; однако в опорно-двигательной системе это часто бывает затруднительно или невозможно выполнить по анатомическим причинам. ЭСВ является независимым от оператора относительно воспроизводимым и количественным методом оценки сухожилий и мышц.

Для определения эластичности ткани используются различные модули эластичности. Эластичность мягких тканей чаще всего выражают через модуль Юнга (Е), который является сопротивлением материала деформации при одноосном сжатии или растяжении (кПа).

ЭСВ может использоваться для оценки и сравнения мышц двух конечностей или симметричных мышц туловища, а также для улучшения понимания индивидуальных особенностей мышц пациента без необходимости инвазивной биопсии мышц или сложной лабораторной динамометрии в качестве физического обследования [12].

ЭСВ в нашем исследовании используется для более объективной оценки и сравнения эластичности симметричных мышц спины – «пораженной» и «здоровой» – до и после применения лекарственных средств.

Применение миорелаксантов центрального действия в комбинации с НПВС при мышечно-тонических нарушениях исследовано и описано многими авторами и, можно сказать, является уже классикой жанра [13–18].

В нашем исследовании в группе, являющейся основной, наряду с НПВП и поливитаминными препаратами, применялся миорелаксант центрального действия Калмирекс («Сотекс»), содержащий толперизона гидрохлорид, по комбинированной методике: сначала путем внутримышечных инъекций по 1 мл 2 раза в день в течение 5 дней с последующим переходом на пероральный прием по 1 таблетке 150 мг 3 раза в день во время еды. В группе сравнения Калмирекс не применялся.

Толперизона гидрохлорид – миорелаксант центрального действия, оказывающий мембраностабилизирующее, местноанестезирующее действие, тормозящий проведение нервных импульсов в первичных афферентных волокнах и двигательных нейронах, что приводит к блокированию спинномозговых моно- и полисинаптических рефлексов. Вероятно, опосредует блокирование выделения медиаторов путем торможения поступления ионов кальция в синапсы. Тормозит проведение возбуждения по ретикулоспинальному пути в стволе мозга. Независимо от влияния на ЦНС усиливает периферический кровоток. В развитии этого эффекта может играть роль слабый спазмолитический и антиадренергический эффект толперизона [19].

Ранее на основании проведенных клинических исследований эффективности и переносимости был сделан вывод о том, что толперизон является действенным и безопасным препаратом с редкими побочными эффектами у пациентов молодого возраста [20].

Эффективность препарата повышается при назначении его в начале курса терапии в инъекционной форме с последующим переходом на пероральный прием [21]. Кроме того, установлено, что при приеме препарата с пищей его биодоступность повышается практически до 100% [22].

Для купирования болевого синдрома всем пациентам основной группы и группы сравнения назначался прием нестероидного противовоспалительного препарата с благоприятным профилем безопасности мелоксикама (Амелотекса) в дозе 15 мг/сут продолжительностью до 10 дней. Он обладает обезболивающим, противовоспалительным и жаропонижающим действием. Противовоспалительное действие мелоксикама связано с торможением ферментативной активности ЦОГ-2, участвующей в биосинтезе простагландинов в области воспаления. В меньшей степени мелоксикам действует на ЦОГ-1, участвующую в синтезе простагландина, защищающего слизистую оболочку ЖКТ и принимающего участие в регуляции кровотока в почках. Подавляет синтез простагландинов в области воспаления в большей степени, чем в слизистой оболочке желудка или почках, что связано с относительно избирательным ингибированием ЦОГ-2.

Мелоксикам является хондронейтральным препаратом, он не оказывает негативного влияния на хрящевую ткань, не влияет на синтез протеогликана хондроцитами суставного хряща.

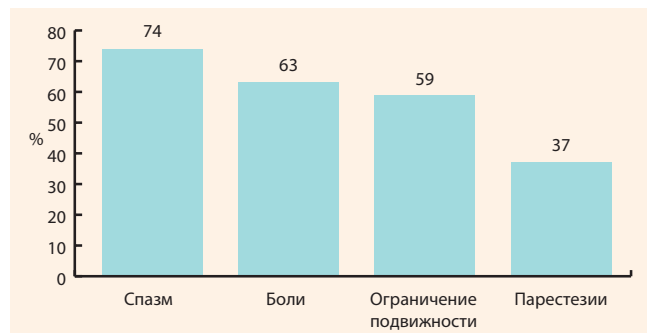
Традиционно с целью повышения эффективности обезболивающей терапии пациентам обеих групп назначался нейротропный витаминный комплекс Комплигам В (витамины В1, В6, В12) в дозе 2 мл внутримышечно 1 раз в день в течение 10 дней. Подтверждено, что сочетанная терапия НПВП с витаминами группы В приводит к более раннему купированию болевого синдрома и обеспечивает более стойкий положительный эффект, сокращает сроки лечения и уменьшает потребность в дополнительном использовании противоболевых препаратов [23].

До начала терапии

В результате сбора жалоб установлено, что наиболее часто пациенты обеих групп предъявляли жалобы на односторонние тянущие боли, напряжение и спазм мышц в нижней части спины, ограничение подвижности (в основном односторонней ротации и латерофлексии туловища), парестезии. Структура жалоб представлена на *рис. 1*.

● **Рисунок 1.** Наиболее частые жалобы пациентов с дорсалгией (%)

● **Figure 1.** The most frequent complaints of patients with dorsi-
algia (%)



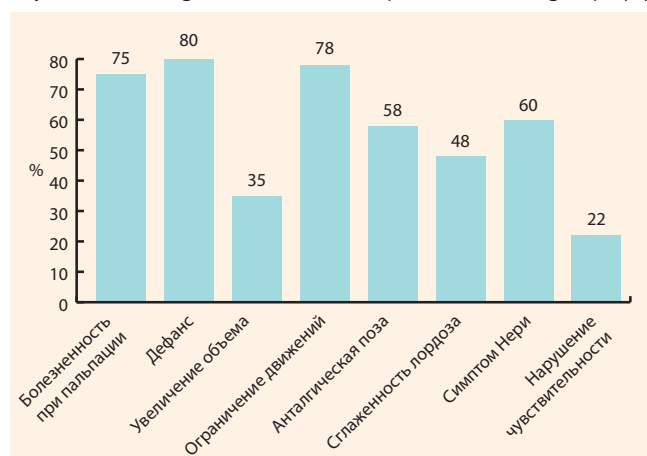
В ходе неврологического осмотра были выявлены:

- болезненность при пальпации в зоне залегания широчайшей мышцы спины, мышцы, выпрямляющей позвоночник, и квадратной мышцы поясницы;
- дефанс вышеуказанных мышц;
- видимое увеличение объема напряженных мышц;
- ограничение движений, характерных для данных мышц;
- анталгическая фиксация туловища;
- сглаженность поясничного лордоза;
- положительный симптом Нери.

Структура патологических симптомов при неврологическом осмотре представлена на *рис. 2*.

● **Рисунок 2.** Основные патологические изменения, выявленные при объективном неврологическом осмотре пациентов обеих групп (%)

● **Figure 2.** The main pathological changes identified during objective neurological examination of patients in both groups (%)

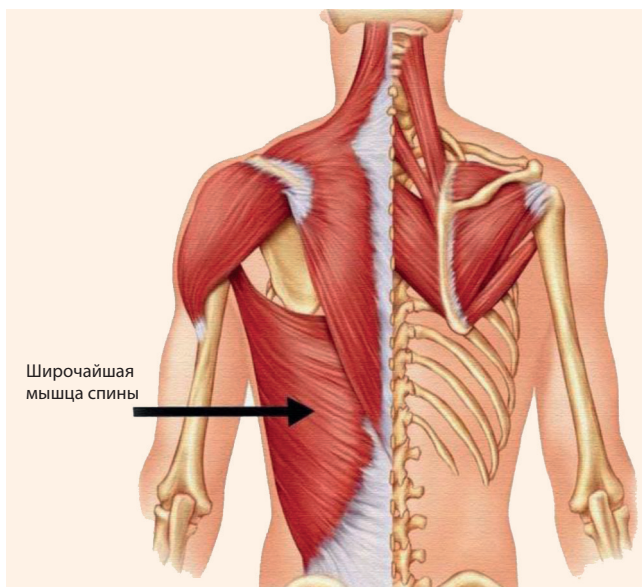


Основные функции вышеупомянутых мышц (*рис. 3–5*):
■ **широчайшая мышца спины** является самой поверхностной мышцей, расположенной в нижней части спины. Основными функциями ее являются разгибание руки в плечевом суставе, приведение руки, внутренняя ротация верхней конечности в плечевом суставе. Кроме того, широчайшая мышца спины участвует в контроле положения туловища и таза, осуществляет гиперэкстензию позвоночника и передний наклон таза, а также активизируется при боковых наклонах корпуса при фиксированном тазе или одностороннем боковом подъеме таза в положении виса при фиксированных руках [9, 24];

■ **мышца, выпрямляющая позвоночник**, состоит из трех частей: подвздошно-реберной мышцы (m. iliocostalis), длиннейшей мышцы (m. longissimus), остистой мышцы

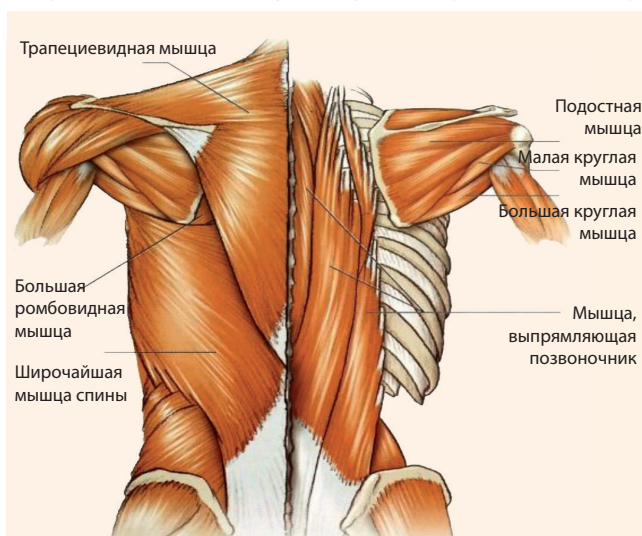
● **Рисунок 3.** Широчайшая мышца спины (m. latissimus dorsi)

● **Figure 3.** The broadest muscle of back (m. latissimus dorsi)

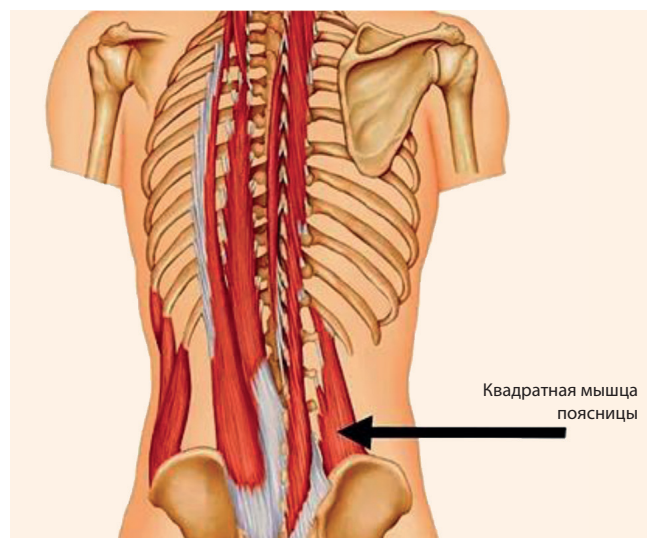


● **Рисунок 4.** Мышца, выпрямляющая позвоночник (m. erector spinae)

● **Figure 4.** The spine straightening muscle (m. erector spinae)



- **Рисунок 5.** Квадратная мышца поясницы (m. quadratus lumborum)
 ● **Figure 5.** The lumbar quadrate muscle (m. quadratus lumborum)

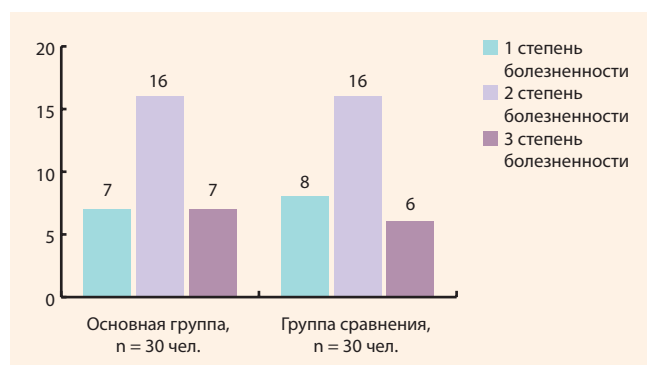


(m. spinalis), составляя поверхностный слой околопозвоночных мышц. Двустороннее сокращение мышцы, выпрямляющей позвоночник, заставляет его разгибаться. Одностороннее сокращение мышцы приводит к наклону тела влево или вправо, в зависимости от того, какая сторона сокращается. Кроме этого, мышца, выпрямляющая позвоночник, принимает участие в таких движениях тела, как опускание ребер и поворот головы [9, 24];

■ **квадратная мышца поясницы** способствует удержанию туловища в вертикальном положении при двустороннем сокращении. В случае одностороннего сокращения она вместе с мышцей, выпрямляющей позвоночник, и мышцами боковой стенки живота наклоняет позвоночник в свою сторону, а также тянет вниз XII ребро. Это одна из тех мышц, с которыми чаще всего связаны боли в нижней части спины [9, 24].

Степень болезненности мышц у пациентов основной группы и группы сравнения при пальпации была практически одинаковой, что отображено на рис. 6.

- **Рисунок 6.** Распределение пациентов основной группы и группы сравнения по степени болезненности мышц при пальпации
 ● **Figure 6.** Distribution of patients in the treatment group and the comparison group according to the degree of muscle pain upon palpation

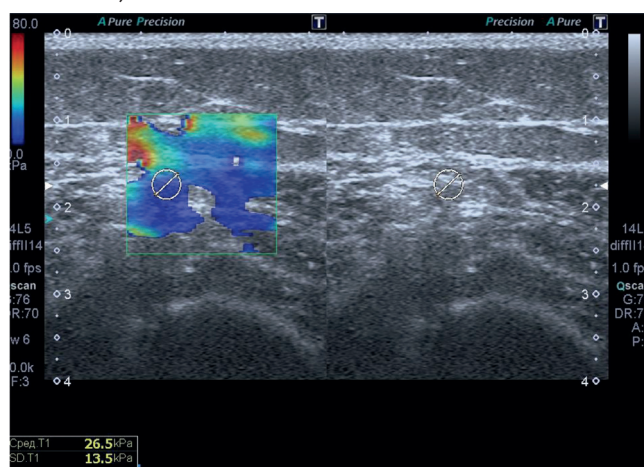


Оценка болевого синдрома по ВАШ у пациентов обеих групп до начала лечения составляла в среднем 72 мм.

Результаты ЭСВ, проведенной до начала терапии на аппарате Canon Aplio 300 всем пациентам, показали значимую разницу в тоне мышц спины больной и здоровой стороны туловища. В среднем модуль Юнга дефансированных мышц составлял 32,7 кПа, здоровых – 12,4 кПа, что выше на 62%.

Типичное графическое изображение, полученное в результате эластографии мышц поясничной области, показано на рис. 7.

- **Рисунок 7.** Эластограмма мышц поясничной области пациента с БНЧС (модуль Юнга исследуемой мышцы составляет 13,5 кПа)
 ● **Figure 7.** The lumbar region muscles elastogram of a patient with low back pain (Young's modulus of the examined muscle is 13.5 kPa)



РЕЗУЛЬТАТЫ

По окончании 10-дневного курса терапии, включавшего применение в обеих группах препарата Амелотекс в дозе 15 мг/сут в таблетированной форме, нейротропного витаминного комплекса Комплигам В (витамины B1, B6, B12) в дозе 2 мл внутримышечно один раз в день и в основной группе дополнительно миорелаксанта центрального действия Калмирекс (толперизона гидрохлорид) по комбинированной методике (сначала путем внутримышечных инъекций по 1 мл два раза в день в течение 5 дней с последующим переходом на пероральный прием по одной таблетке 150 мг три раза в день во время еды в течение еще 5 дней), были получены следующие результаты (табл. 2).

Анализируя динамику жалоб, отмечаем, что в группе пациентов, применявших толперизон, отмечается более значимый регресс мышечно-тонического синдрома, чем в группе сравнения, как во время промежуточного визита, так и по окончании курса лечения. Только три человека (10%) в основной группе по завершении лечения еще отмечали наличие напряжения мышц, в то время как в группе пациентов, не применявших миорелаксанта, число таковых составило 11 человек (37%), т. е. на 27% больше.

● **Таблица 2.** Сравнительная динамика жалоб пациентов по группам во время визитов (V1, V2, V3)

● **Table 2.** Comparison of changes in patients' complaints by groups during visits (V1, V2, V3)

Параметр	Визит	Основная группа, n = 30	Группа сравнения, n = 30
Спазм	V1	22	22
	V2	12	18
	V3	3	11
Боль	V1	19	19
	V2	14	15
	V3	4	8
Ограничение движений	V1	18	18
	V2	13	14
	V3	4	8
Парестезии	V1	11	11
	V2	7	8
	V3	1	3

Анализируя регресс степени болезненности мышц при пальпации, отмечаем, что только у трех пациентов из основной группы по окончании курса лечения определялась 1-я степень болезненности, в то время как у $\frac{2}{3}$ пациентов, входивших в группу сравнения, пальпаторно определялась та или иная степень болезненности мышц (табл. 3).

По окончании десятидневного курса лечения в обеих группах наблюдался регресс болевого синдрома по ВАШ. Более заметным регресс оказался в основной группе – с 72 до 8 мм, в группе сравнения – до 18 мм (рис. 8).

Регресс неврологической симптоматики при объективном обследовании пациентов по окончании курса лечения коррелировал с изменениями, определяемыми по анализу жалоб, пальпаторной болезненности мышц,

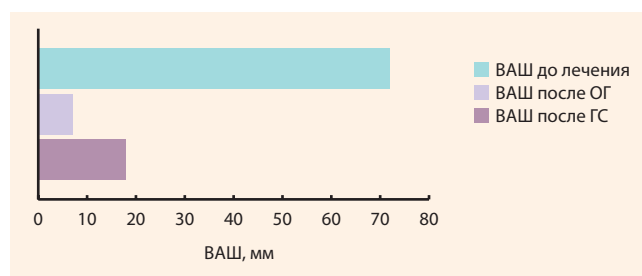
● **Таблица 3.** Сравнительная динамика степени болезненности мышц при пальпации у пациентов по группам во время визитов (V1, V2, V3)

● **Table 3.** Comparison of changes in the degree of muscle soreness upon palpation in patients by groups during visits (V1, V2, V3)

Группа	Визит	Степень болезненности			
		Б/бол.	1	2	3
Основная	V1	-	7	16	7
	V2	3	15	11	1
	V3	27	3	-	-
Сравнения	V1	-	8	16	6
	V2	1	10	15	4
	V3	10	15	4	1

● **Рисунок 8.** Регресс уровня боли по ВАШ в основной группе (ОГ) и группе сравнения (ГС) до начала и по окончании лечения

● **Figure 8.** Regression of pain scores by visual analogue scale (VAS) in the treatment group (TG) and comparison group (CG) before and after treatment



уровню боли по шкале ВАШ, и был значимее в основной группе по отношению к группе сравнения.

При проведении эластографии мышц поясничной области были получены следующие результаты.

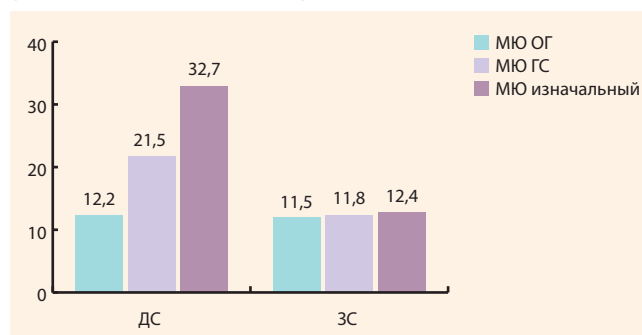
Напомним, что эластичность мышц (выраженная модулем Юнга) в обеих группах до начала терапии в среднем составляла 12,4 кПа для здоровых мышц и 32,7 кПа для дефансированных, что выше на 62%.

По окончании лечения в основной группе, где наряду с Амелотексом и Комплигамом В применялся миорелаксант центрального действия Калмирекс по комбинированной методике, эластичность мышц с больной стороны, выраженная в виде модуля Юнга, в среднем составила 12,2 кПа, что было практически сопоставимо с эластичностью мышц на здоровой стороне спины, составляющей 11,5 кПа. В то же время у пациентов группы сравнения, не получавших препарат, содержащий толперизона гидрохлорид, модуль Юнга составлял 21,5 кПа для дефансированных мышц, что было выше на 46%, чем у мышц здоровой стороны (11,8 кПа).

Графическое изображение улучшения эластичности мышц у спортсменов обеих групп представлено на рис. 9.

● **Рисунок 9.** Динамика эластичности мышц у спортсменов обеих групп по результатам ЭСВ

● **Figure 9.** Changes in muscle elasticity in athletes of both groups based on SWE findings

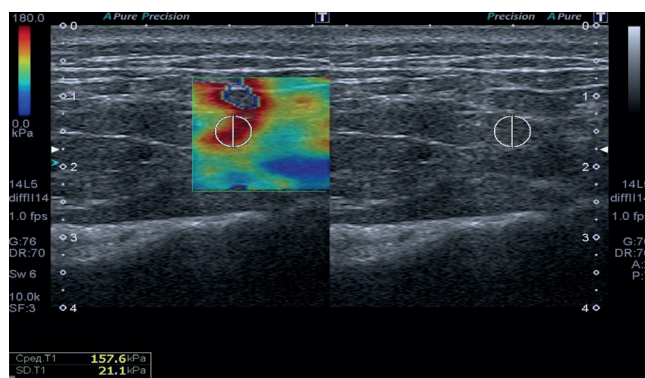
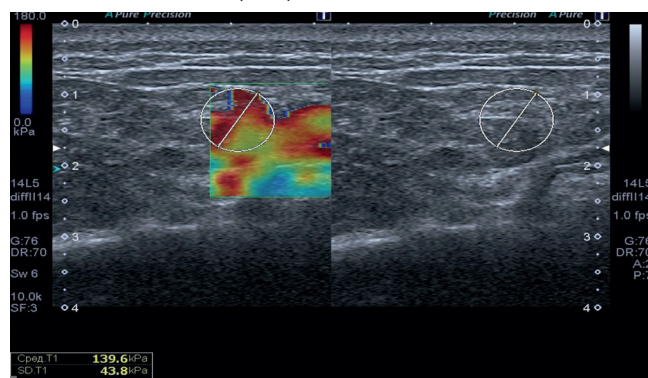


Примеры изменения эластичности исследуемых мышц нижней части спины до и после терапии Калмирексом представлены ниже.

На рис. 10 и 11 представлены образцы эластограмм пациентов основной группы, применявших в составе

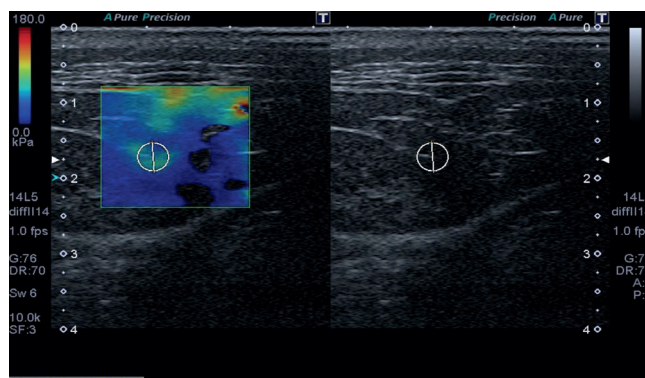
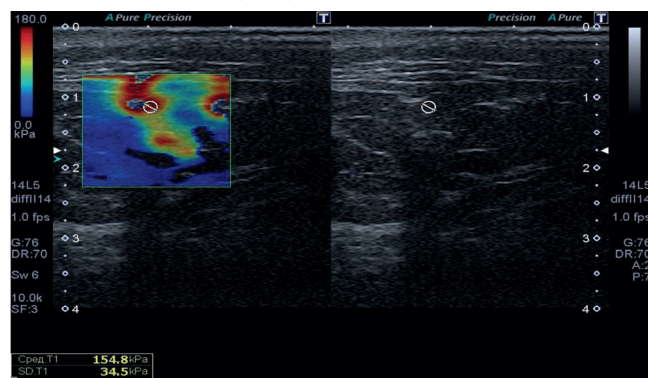
● **Рисунок 10.** Эластограммы пациента 27 лет из основной группы до и после проведения терапии. Снижение модуля Юнга с 43,8 до 21,1 кПа (52%)

● **Figure 10.** Elastograms of a 27-year-old patient from the treatment group before and after therapy. Young's modulus decrease from 43.8 to 21.1 kPa (52%)



● **Рисунок 11.** Эластограммы пациентки 36 лет из основной группы до и после проведения терапии. Снижение модуля Юнга с 34,5 до 10,8 кПа (69%)

● **Figure 11.** Elastograms of a 36-year-old patient from the treatment group before and after therapy. Young's modulus decrease from 34.5 to 10.8 kPa (69%)



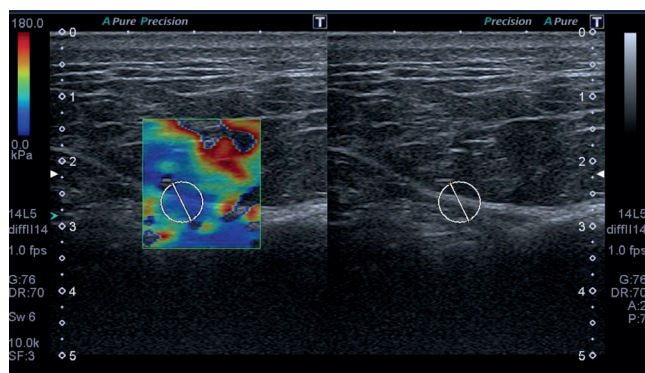
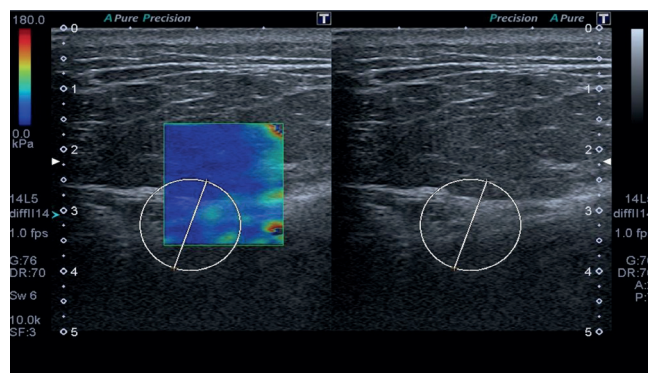
комплексной терапии мышечно-тонического синдрома миорелаксант толперизон. Как видно, снижение модуля Юнга дефансированных мышц через 10 дней в первом случае составило 52%, а во втором – 69%.

На рис. 12 приведена эластограмма пациентки из группы сравнения, не применявшей толперизон. Снижение модуля Юнга после 10 дней терапии составило всего 9%.

На фоне терапии в основной группе (применявшей толперизон) были выявлены единичные нежелательные явления (НЯ), связанные с применением толперизона. У двух пациентов наблюдалась сухость во рту, у одного – незначительное головокружение. Все симптомы были легкими, непродолжительными, не требовали медикаментозной коррекции и не мешали повседневной деятельности.

● **Рисунок 12.** Эластограммы пациентки 33 лет из группы сравнения до и после проведения терапии. Незначительное снижение модуля Юнга с 14,4 до 13,2 кПа (9%)

● **Figure 12.** Elastograms of a 33-year-old patient from the comparison group before and after therapy. A slight Young's modulus decrease from 14.4 to 13.2 kPa (9%)



ОБСУЖДЕНИЕ

Если ранее в клинической практике мышечное напряжение у пациентов обычно оценивалось только качественно и достаточно субъективно – путем ручной пальпации, то благодаря использованию эластографии сдвиговой волны (ЭСВ), относительно нового для России объективного метода диагностики, стало возможным получить в процессе лечения биомеханическую информацию путем количественной оценки эластичности мышц поясничной области в динамике.

Поскольку мы проводили ЭСВ-исследование симметричных мышц спины – пораженной и здоровой сторон – до и после применения комплексной терапии в основной группе (принимавшей толперизон) и группе сравнения (не принимавшей этого лекарственного средства) и получили количественные показатели, считаем, что нам удалось оценить действие толперизона на дефансированные мышцы более точно и объективно.

Исследования, включавшие пациентов с болью в пояснице, получавших медикаментозное лечение препаратами, влияющими на мышечный тонус, или иные реабилитационные мероприятия, показали, что ЭСВ может обеспечить должную обратную связь в реальном времени, необходимую для принятия решений относительно продолжения, отмены или коррекции терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате исследования с участием пациентов, систематически занимающихся физической культурой и спортом, установлена высокая клиническая эффективность миорелаксанта центрального действия Калмирекс, содержащего толперизона гидрохлорид, которая подтверждается:

1. Более значимым регрессом мышечно-тонического синдрома в группе пациентов, принимавших толперизон (по данным анализа жалоб до и после лечения). Только 3 человека (10%) в основной группе по оконча-

нии лечения отмечали наличие мышечного дефанса, в то время как в группе пациентов, не принимавших миорелаксанта, число таковых было на 27% больше.

2. Более выраженным снижением степени болезненности мышц при пальпации у пациентов основной группы относительно группы сравнения.
3. Более заметным регрессом болевого синдрома по ВАШ у пациентов основной группы.
4. Данными объективного исследования – эластографии мышц ЭСВ, проведенная до и после терапии, показала в среднем снижение модуля Юнга для дефансированных мышц с 32,7 до 12,2 кПа, т.е. на 63%, в то время как в группе сравнения снижение составило только 34%.

Регресс неврологической симптоматики при объективном обследовании пациентов по окончании курса лечения коррелировал с изменениями, определяемыми по анализу жалоб, пальпаторной болезненности мышц, уровню боли по шкале ВАШ, данными эластографии и был более значимым в основной группе, чем в группе сравнения.

Кроме того, при сравнении эластичности мышц здоровой стороны спины у пациентов основной группы до и после терапии толперизоном отмечено, что модуль Юнга изменился весьма незначительно – в пределах 1–1,5 кПа. Можно сделать вывод, что толперизон снижает в основном патологически повышенный мышечный тонус, практически не влияя на тонус здоровых мышц.

Исходя из вышеизложенного, можно говорить о высокой клинической эффективности препарата Калмирекс, миорелаксанта центрального действия, содержащего толперизона гидрохлорид, и рекомендовать его для применения в комплексной терапии дорсалгий (дорсопатий), сопровождающихся мышечно-тоническим (миофасциальным) синдромом, как у пациентов без должного уровня физической активности, так и у систематически занимающихся физкультурой и спортом.

Поступила / Received 20.10.2020

Поступила после рецензирования / Revised 09.11.2020

Принята в печать / Accepted 04.12.2020

Список литературы

1. Черкасова В.Г., Соломатина Н.В., Тляшева Л.Г. Клиническое наблюдение применения метода силовой кинезиотерапии в лечении болевого синдрома поясничного отдела позвоночника. Режим доступа: <https://docplayer.ru/61689897-Klinicheskoe-nablyudenie-primeneniya-metoda-silovoy-kineziterapii-v-lechenii-bolevogo-sindroma-poyasnichnogo-otdela-pozvonochnika.html>.
2. Васильева И.В. Дегенеративно-дистрофические изменения тканей позвоночника у спортсменов. В: Медицина для спорта: материалы I Всероссийского конгресса, Москва, 19–20 сентября 2011 г. М.; 2011. С. 85–88. Режим доступа: <http://www.sportmedicine.ru/medforsport-2011-papers/vasileva.php>.
3. Гутянский О.Г., Ковальцова Е.М. Опыт применения оригинального мелоксикама и его дженериков при купировании болей в спине. Медицинский совет. 2015;(18):80–83. doi: 10.21518/2079-701X-2015-18-80-83.
4. Airaksinen O., Brox J.I., Cedraschi C., Hildebrandt J., Klaber-Moffett J., Kovacs F. et al. Chapter 4 European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J.* 2006;15(20):192–300. doi: 10.1007/s00586-006-1072-1.
5. Chou R., Qaseem A., Snow V., Casey D., Cross J.T.Jr., Shekelle P., Owens D.K. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med.* 2007;147(7):478–491. doi: 10.7326/0003-4819-147-7-200710020-00006.
6. van Tulder M.W., Becker A., Bekkering T., Breen A., del Real M.T., Hutchinson A. et al. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J.* 2006;15S2(S2):169–191. doi: 10.1007/s00586-006-1071-2.
7. Исайкин А.И., Кузнецов И.В., Кавелина А.В., Иванова М.А. Фасеточный синдром: причины возникновения, клиника, диагностика и лечение. *Consilium Medicum.* 2016;18(2):53–61. doi: 10.26442/2075-1753_2016.2.53-61.
8. Petersen T., Laslett M., Juhl C. Clinical classification in low back pain: best-evidence diagnostic rules based on systematic reviews. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):188. doi: 10.1186/s12891-017-1549-6.
9. Финандо Д., Финандо С. Исцеляющие руки. Руководство по диагностике и лечению мышечно-фасциальных болей. М.: ЭКСМО-Пресс; 2001. 224 с. Режим доступа: <https://docplayer.ru/29302612-Donna-i-stiven-finando-iscelayushchie-ruki-rukovodstvo-po-diagnostike-i-lecheniyu-myshechno-fascialnyh-boley.html>.
10. Евдокименко П.В. Большая книга здоровья доктора Евдокименко. М.: Мир и Образование; 2020. 672 с.
11. Жулев Ж.М., Лобзин В.С., Бадзаргадзе Ю.Д. Мануальная и рефлекторная терапия в вертеброневрологии. Руководство для врачей. СПб.; 1992. 588 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01001639669>.
12. Ryu J., Jeong W.K. Current status of musculoskeletal application of shear wave elastography. *Ultrasonography.* 2017;36(3):185–197. doi: 10.14366/usc.16053.
13. Епифанов А.В., Ачкасов Е.Е., Епифанов В.А. (ред.). Медицинская реабилитация. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 438 с. https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2020/07/NF0017779.files_.pdf.
14. Сулова Е.Ю., Парфенов В.А. Лечение боли в нижней части спины, применение мелоксикама. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2015;7(3):51–56. doi: 10.14412/2074-2711-2015-3-51-56.
15. Герасимова О.Н., Парфенов В.А. Клинический опыт применения мелоксикама (Мовалис®) при неспецифической боли в спине и радикулопатии.

- Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(2):68–73. doi: 10.14412/2074-2711-2012-387.
16. Торшин И.Ю., Громова О.А., Стаховская Л.В., Семенов В.А., Громов А.Н. Дифференциальный гемореактивный анализ синергидных комбинаций толперизона и нестероидных противовоспалительных средств. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2):78–85. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-78-85.
 17. Дадашева М.Н., Агафонов Б.В., Шевцова Н.Н. Оценка эффективности и переносимости препарата Калмирек в лечении больных с неспецифической скелетно-мышечной болью (мышечно-тоническим синдромом). *Лечебное дело*. 2017;4(4):42–49. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-effektivnosti-i-perenosimosti-preparata-kalmireks-v-lechenii-bolnyh-s-nespetsificheskoy-skeletno-myshechnoy-bolyu-myshechno-tonicheskim-sindromom>.
 18. Барулин А.Е., Курушина О.В., Калинин Б.М. Эффективность сочетанного применения миорелаксантов и топических форм НПВП в противолевой терапии цервикалгии и цервикобрахиалгии. *Медицинский алфавит*. 2019;1(2):6–10. doi: 10.33667/2078-5631-2019-1-2(377)-6-10.
 19. Кукушкин М.Л. Современный взгляд на механизм действия Мидокалма. *Российский журнал боли*. 2012;2(2):15–19. Режим доступа: <https://painrussia.ru/russian-Journal-of-Pain/35%2012.pdf>.
 20. Горенков Р.В., Дадашева М.Н., Золотовская И.А., Круглов В.А. Сравнительная эффективность и переносимость центральных миорелаксантов у пациентов пожилого возраста с неспецифической скелетно-мышечной болью. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(1):39–44. doi: 10.14412/2074-2711-2020-1-39-44.
 21. Alvarado A.M., Navarro S.A. Complex B vitamins: Physiology and Therapeutic Effect on Pain. *Am J Pharmacol Sci*. 2016;4(2):20–27. Available at: <http://pubs.sciepub.com/ajps/4/2/2>.
 22. Парфенов В.А. Диагноз и лечение при острой поясничной боли. *Нервные болезни*. 2009;1(2):25–28. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnoz-i-lechenie-pri-ostroy-poyasnichnoy-boli/viewer>.
 23. Левин О.С., Мосейкин И.А. Комплекс витаминов группы В (Мильгамма) в лечении дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии. *Международный неврологический журнал*. 2011;5(4):40–46. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kompleks-vitaminov-gruppy-b-milgamma-v-lechenii-diskogennoy-poyasnichnokreststvoy-radikulopatii/viewer>.
 24. Нейматов Э.М., Сабинин С.Л. *Прикладная биомеханика в спортивной медицине и остеопатии*. М.; 2016. 448 с. Режим доступа: <https://my.b-ok.as/book/2879178/da1576>.
 1. Cherkasova V.G., Solomatina N.V., Tlyasheva L.G. *Clinical observation of the use of the strength kinesiotherapy method in the treatment of the low back pain syndrome*. (In Russ.) Available at: <https://docplayer.ru/61689897-Klinicheskoe-nablyudenie-primeneniya-metoda-silovoy-kineziterapii-v-lechenii-bolevogo-sindroma-poyasnichnogo-otdela-pozvonochnika.html>.
 2. Vasilyeva I.V. Degenerative-dystrophic changes in the tissues of the spine in athletes. In: *Medicine for Sports: materials I All-Russian Congress*, Moscow, September 19–20, 2011. Moscow; 2011, pp. 85–88. (In Russ.) Available at: <http://www.sportmedicine.ru/medforsport-2011-papers/vasilyeva.php>.
 3. Gutyansky O.G., Kovaltsova E.M. Experience with the original and generic meloxicam in relieving back pain. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2015;18(8):80–83. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-18-80-83.
 4. Airaksinen O., Brox J.I., Cedraschi C., Hildebrandt J., Klaber-Moffett J., Kovacs F. et al. Chapter 4 European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J*. 2006;15(20):192–300. doi: 10.1007/s00586-006-1072-1.
 5. Chou R., Qaseem A., Snow V., Casey D., Cross J.T. Jr., Shekelle P., Owens D.K. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med*. 2007;147(7):478–491. doi: 10.7326/0003-4819-147-7-200710020-00006.
 6. van Tulder M.W., Becker A., Bekkering T., Breen A., del Real M.T., Hutchinson A. et al. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2006;15S2(S2):169–191. doi: 10.1007/s00586-006-1071-2.
 7. Isaykin A.I., Kuznetsov I.V., Kavelina A.V., Ivanova M.A. Facet syndrome: causes, clinical features, diagnosis and treatment. *Consilium Medicum*. 2016;18(2):53–61. (In Russ.) doi: 10.26442/2075-1753.2016.2.53-61.
 8. Petersen T., Laslett M., Juhl C. Clinical classification in low back pain: best-evidence diagnostic rules based on systematic reviews. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):188. doi: 10.1186/s12891-017-1549-6.
 9. Finando D., Finando S. *Healing hands. A guide to the diagnosis and treatment of muscle-fascial pain*. Moscow: EKSMO-Press; 2001. 224 p. (In Russ.) Available at: <https://docplayer.ru/29302612-Donna-i-stiven-finando-iscelayayushchie-ruki-rukovodstvo-po-diagnostike-i-lecheniyu-myshechno-fascialnyh-boley.html>.
 10. Evdokimenko P.V. *Big book of health of doctor Evdokimenko*. Moscow: Peace and Education; 2020. 672 p. (In Russ.)
 11. Zhulev N.M., Lobzin V.S., Badzgaradze Yu.D. *Manual and reflex therapy in vertebral neurology (a guide for doctors)*. St Petersburg; 1992. 588 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01001639669>.
 12. Ryu J., Jeong W.K. Current status of musculoskeletal application of shear wave elastography. *Ultrasonography*. 2017;36(3):185–197. doi: 10.14366/usg.16053.
 13. Epifanov A.V., Achkasov E.E., Epifanov V.A. (eds.) *Medical rehabilitation*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 438 p. (In Russ.) Available at: https://med-knigaservis.ru/wp-content/uploads/2020/07/NF0017779.files_.pdf.
 14. Suslova E.Yu., Parfenov V.A. Treatment for low back pain, use of meloxicam. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(3):51–56. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2015-3-51-56.
 15. Gerasimova O.N., Parfenov V.A. Clinical experience with meloxicam (Movalis®) in nonspecific back pain and radiculopathy. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(2):68–73. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2012-387.
 16. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Stakhovskaya L.V., Semenov V.A., Gromov A.N. Differential chemoreactome analysis of synergistic combinations of tolperisone and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):78–85. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-78-85.
 17. Dadasheva M.N., Agafonov B.V., Shevtsova N.N. The assessment of efficacy and tolerability of Calmirex in patients with nonspecific musculoskeletal pain (Muscular Tonic Syndrome). *Lechebnoe delo*. 2017;4(4):42–49. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-effektivnosti-i-perenosimosti-preparata-kalmireks-v-lechenii-bolnyh-s-nespetsificheskoy-skeletno-myshechnoy-bolyu-myshechno-tonicheskim-sindromom>.
 18. Barulin A.E., Kurushina O.V., Kalinchenko B.M. Efficacy of combined use of muscle relaxants and topical forms of NSAIDs in anti-pain therapy of cervicgia and cervicobialgia. *Meditinskii alfavit = Medical Alphabet*. 2019;1(2):6–10. (In Russ.) doi: 10.33667/2078-5631-2019-1-2(377)-6-10.
 19. Kukushkin M.L. Modern view on mechanism of action of mydocalm. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain*. 2012;2(2):15–19. (In Russ.) Available at: <https://painrussia.ru/russian-Journal-of-Pain/35%2012.pdf>.
 20. Gorenkov R.V., Dadasheva M.N., Zolotovskaya I.A., Kруглов V.A. Comparative efficacy and tolerance of centrally acting muscle relaxants in elderly patients with nonspecific musculoskeletal pain. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(1):39–44. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2020-1-39-44.
 21. Alvarado A.M., Navarro S.A. Complex B vitamins: Physiology and Therapeutic Effect on Pain. *Am J Pharmacol Sci*. 2016;4(2):20–27. Available at: <http://pubs.sciepub.com/ajps/4/2/2>.
 22. Parfenov V.A. Diagnosis and treatment of acute low back pain. *Nervnye bolezni = Nervous Diseases*. 2009;1(2):25–28. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnoz-i-lechenie-pri-ostroy-poyasnichnoy-boli/viewer>.
 23. Levin O.S., Moseikin I.A., Vitamin B Complex (Milgamma) for the treatment of vertebrogenic lumbosacral radiculopathy. *Mezhdunarodnyy neurologicheskiy zhurnal = International Neurological Journal*. 2011;5(4):40–46. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kompleks-vitaminov-gruppy-b-milgamma-v-lechenii-diskogennoy-poyasnichnokreststvoy-radikulopatii/viewer>.
 24. Neymatov E.M., Sabinin S.L. *Applied biomechanics in sports medicine and osteopathy*. Moscow; 2016. 448 p. (In Russ.) Available at: <https://my.b-ok.as/book/2879178/da1576>.

Информация об авторах:

Гутянский Олег Геннадьевич, к.м.н., врач-невролог, врач спортивной медицины, главный врач, Областной клинический врачебно-физкультурный диспансер; 170008, Россия, Тверь, ул. Озерная, д. 1; e-mail: tvovfd@mail.ru

Зарубин Алексей Николаевич, врач УЗ-диагностики, заведующий отделением УЗ-диагностики, Городская клиническая больница №1 им. В.В. Успенского; 170006, Россия, Тверь, ул. Софьи Перовской, д. 47; Клиника восстановительной медицины; 170001, Россия, Тверь, ул. Карла Маркса, д. 3а; e-mail: dr_zarubin@mail.ru

Information about the authors:

Oleg G. Gutianskii, Cand. of Sci. (Med.), Neurologist, Sports Medicine Physician, Chief Medical Officer, Regional Clinical Exercise Therapy Dispensary; 1, Ozeraya St., Tver, 170008, Russia; e-mail: tvovfd@mail.ru

Aleksey N. Zarubin, Ultrasonic Medical Investigation Specialist, Head of the Department of Ultrasound Diagnostics, Uspenskiy City Clinical Hospital No. 1; 47, Sophia Perovskaya St., Tver, 170006, Moscow; Restorative Health Clinic; 3a, Karl Marx St., Tver, 170001, Russia; e-mail: dr_zarubin@mail.ru

Возможности коррекции проявлений хронической ишемии мозга в амбулаторно-поликлинической практике

О.А. Шавловская^{1✉}, ORCID: 0000-0003-3726-0730, e-mail: shavlovskaya@1msmu.ru

Н.И. Шавловский², ORCID: 0000-0002-8673-3146, e-mail: mr.lliit@mail.ru

Ю.Д. Юхновская², ORCID: 0000-0002-0928-2054, e-mail: yukhyuliya@yandex.ru

¹ Международный Университет восстановительной медицины; 105062, Россия, Москва, Фурманский переулок, д. 8/2

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

Резюме

Цереброваскулярные заболевания являются одной из основных причин летальности и стойкой утраты трудоспособности больных. Хроническая ишемия мозга – медленно прогрессирующая дисфункция головного мозга с постепенно нарастающими дефектами его функционирования, которая сопровождается энергодифицитом. Для сохранения жизнеспособности нервной ткани у больных ХИМ рекомендуется раннее применение энергокорректоров, одним из представителей которых является этилметилгидроксипиридина сукцинат. В ряде проведенных экспериментальных, клинических, рандомизированных исследований показано, что лекарственные препараты (ЛП), содержащие ЭМГПС, улучшают метаболизм и кровоснабжение головного мозга, улучшают микроциркуляцию, уменьшают агрегацию тромбоцитов. Основными механизмами действия являются: антиоксидантный и мембранотропный эффекты, способность уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, модулировать функционирование рецепторов и мембраносвязанных ферментов, восстанавливать нейромедиаторный баланс, повышать энергетический статус клетки. ЛП ЭМГПС входит в стандарты медицинской помощи больным с инсультом, стенокардией, острым инфарктом миокарда. Представленные данные результатов многочисленных исследований и собственного наблюдения свидетельствуют о возможности коррекции когнитивных, моторных, координаторных, адаптационных возможностей на фоне приема ЭМГПС. Применяемая на сегодня схема назначения ЭМГПС у больных ХИМ: начиная с 500 мг 1 раз в день внутривенно (в/в) капельно в течение 14 дней с последующим переходом на пероральный (р/о) прием в дозе 250 мг 3 раза в день курсом 60 дней.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, инсульт, хроническая ишемия мозга, этилметилгидроксипиридина сукцинат, антиоксидант, энергокорректор

Для цитирования: Шавловская О.А., Шавловский Н.И., Юхновская Ю.Д. Возможности коррекции проявлений хронической ишемии мозга в амбулаторно-поликлинической практике. *Медицинский совет*. 2020;(21):61–68. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-61-68.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of chronic brain ischemia manifestations correction in outpatient practice

Olga A. Shavlovskaya^{1✉}, ORCID: 0000-0003-3726-0730, e-mail: shavlovskaya@1msmu.ru

Nikita I. Shavlovskiy², ORCID: 0000-0002-8673-3146, e-mail: mr.lliit@mail.ru

Yuliya D. Yukhnovskaya², ORCID: 0000-0002-0928-2054, e-mail: yukhyuliya@yandex.ru

¹ International Restorative Medicine University; 8/2, Furmannyy Pereulok, Moscow, 105062, Russia

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

Abstract

Cerebrovascular diseases (CVD) are one of the main causes of mortality and permanent disability in patients. Chronic brain ischemia (CBI) is a slowly progressive dysfunction of the brain with gradually increasing defects in its functioning, which is accompanied by energy deficiency. Early use of energy correctors, one of the representatives of which is ethylmethylhydroxypyridine succinate (EMHPS), is recommended to preserve the viability of nervous tissue in patients with CBI. A number of experimental, clinical, and randomized studies have shown that medicinal preparation (MP) containing EMHPS improve brain metabolism and blood supply, improve microcirculation, and reduce platelet aggregation. The main mechanisms of action are: antioxidant and membranotropic effects, the ability to reduce glutamate excitotoxicity, modulate the functioning of receptors and membrane-bound enzymes, restore neurotransmitter balance, and increase the energy status of the cell. The liberal MP EMHPS included in the standards of medical care for patients with stroke, angina pectoris, acute myocardial infarction. The presented data from the results of numerous studies and our own observation indicate that it is possible to correct cognitive, motor, coordination, and adaptive capabilities while taking EMGPS. Used for today the scheme of appointment of EMHPS in patients with CBI: starting from 500 mg once a day intravenously (i/v) in drip for 14 days, followed by a transition to oral reception (o/r) at a dose of 250 mg 3 times a day, a course of 60 days.

Keywords: cerebrovascular diseases, stroke, chronic cerebral ischemia, ethylmethylhydroxypyridine succinate, antioxidant, energy corrector

For citation: Shavlovskaya O.A., Shavlovskiy N.I., Yukhnovskaya Yu.D. Possibilities of chronic brain ischemia manifestations correction in outpatient practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):61–68. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-61-68.

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

ВВЕДЕНИЕ

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются одной из основных причин летальности и стойкой утраты трудоспособности больных [1]. В настоящее время на планете ими страдают около 9 млн человек. ЦВЗ делят на острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и хронические сосудистые заболевания головного мозга [2]. Хроническая ишемия мозга (ХИМ) – особая разновидность сосудистой церебральной патологии, обусловленная медленно прогрессирующим диффузным нарушением кровоснабжения головного мозга с постепенно нарастающими разнообразными дефектами его функционирования. Основным в лечении пациентов с ХИМ в амбулаторно-поликлинических условиях являются купирование развившейся декомпенсации патологического процесса, замедление прогрессирования заболевания, снижение выраженности когнитивных расстройств и неврологического дефицита.

Синдром ишемии у больных с ХИМ, ОНМК, другими формами ЦВЗ всегда определяет тяжесть функционально-морфологического поражения мозга. Главным патофизиологическим компонентом синдрома клеточной, тканевой и органной ишемии становится энергодефицит [3]. Сохранение энергетического гомеостаза мозга, в т. ч. при ишемических церебральных расстройствах, происходит при участии ряда саморегулирующих систем, поддерживающих баланс между энергозатратными и энергопродуцирующими процессами.

Для сохранения жизнеспособности нервной ткани при ОНМК и ХИМ рекомендуется раннее применение энергокорректоров, одним из представителей которых является 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС). Данный лекарственный препарат (ЛП) ЭМГПС, разработанный отечественными разработчиками, обладает поликомпонентным спектром фармакологических эффектов и многофакторным механизмом действия. Среди них наиболее важными являются его антиоксидантные, антигипоксические, мембранотропные эффекты, способность модулировать функционирование рецепторов и мембраносвязанных ферментов и восстанавливать нейромедиаторный баланс. ЭМГПС является ингибитором свободнорадикальных процессов, мембранопротектором, обладающим антигипоксическим, стресспротективным, ноотропным, противосудорожным и анксиолитическим действием¹. Прямая антиоксидантная активность 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина обусловлена наличием в его молекуле подвижного атома водорода, связанного с кислородом, т. е. по механизму действия он относится к донаторам протона [4]. Антигипоксическая активность сукцината (остатка янтарной кислоты) связана с поддержанием в условиях гипоксии активности сукцинатаксонального звена, что позволяет определенное время под-

держивать энергопродукцию в клетке при условии наличия в митохондриях субстрата окисления в данном звене – сукцината (янтарной кислоты) [4].

Сочетание в структуре ЭМГПС двух соединений с необходимыми свойствами обеспечивает его хорошую проходимость через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), высокую биодоступность и воздействие на различные мишени, следствием чего является широкий спектр эффектов препарата и высокий терапевтический потенциал [5]. Можно сказать, что ЭМГПС – это ЛП с поликомпонентным, мультитаргетным (multi-targets) механизмом действия [6]. При этом основными его механизмами являются: антиоксидантный и мембранотропный эффекты, способность уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, модулировать функционирование рецепторов и мембраносвязанных ферментов, восстанавливать нейромедиаторный баланс, повышать энергетический статус клетки [7]. Янтарная кислота обеспечивает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижение угнетения окислительных процессов в цикле Кребса, что приводит в условиях гипоксии к увеличению содержания АТФ и креатинфосфата, активации энергосинтезирующих функций митохондрий, стабилизации клеточных мембран [8]. ЭМГПС является антигипоксантом прямого энергизирующего действия, эффект которого связан с влиянием на эндогенное дыхание митохондрий, активацией энергосинтезирующей функции митохондрий с включением компенсаторных метаболических потоков, поставляющих в дыхательную цепь энергетические субстраты. В данном случае сукцинат выполняет роль срочного адаптационного механизма при гипоксии [8].

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА

ЛП, основу которых составляет ЭМГПС, обладают следующими свойствами: улучшают метаболизм и кровоснабжение головного мозга, улучшают микроциркуляцию, уменьшают агрегацию тромбоцитов. ЛП ЭМГПС входит в стандарты медицинской помощи больным с инсультом, стенокардией, острым инфарктом миокарда.

В одном из экспериментальных исследований [9] было продемонстрировано, что курсовое введение ЭМГПС в дозах 40 и 100 мг/кг оказывает дозозависимый эффект на ряд факторов и белков-маркеров биогенеза митохондрий, т. е. обладает способностью индуцировать церебральный митохондриогенез в коре головного мозга, устранять митохондриальную дисфункцию у молодых и стареющих животных (крыс). Таким образом, ЭМГПС оказывает влияние на одно из ключевых патогенетических звеньев развития нарушений при старении и нейродегенеративных заболеваниях.

Проведен сравнительный хемореактомный анализ молекул ЭМГПС с контрольными молекулами [10]. Хемореактомное моделирование показало, что ЭМГПС может являться агонистом ацетилхолиновых рецепторов (улучшение памяти) и ГАМК-рецепторов (уменьшение боли, релаксация, снижение уровня тревоги, купирование

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата Мексидол (раствор для внутривенного и внутримышечного введения). Пер. № Р N002161/01 от 14.03.2008 г. Режим доступа: http://grls.gosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8bb36575-af11-4788-90d9-ee7a1998750c&t=; Инструкция по применению лекарственного препарата Мексидол Форте (таблетки). Пер. № ЛП-Н (000066)-(PF-RU) от 03.06.2020 г. Режим доступа: http://grls.gosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=81270373-c42c-4588-a458-dbf4fd13f3a&t=.

лекарственной зависимости). По данным хемореактомного анализа, молекула ЭМГПС является лучшим агонистом ГАМК-рецепторов, чем молекулы сравнения. Авторы исследования пришли к выводу, что молекула ЭМГПС в большей степени является агонистом ацетилхолиновых рецепторов, чем молекулы сравнения. В свою очередь, активация холинергической нейротрансмиссии вносит существенный вклад в нейропротекцию при ишемии и когнитивных расстройствах. Молекула ЭМГПС практически не вмешивается в модуляцию серотонинергической активности, в то время как контрольные молекулы могут сильнее влиять на серотонинергическую активность [10].

В другом исследовании проведен сравнительный хемореактомный анализ молекулы ЭМГПС с контрольными молекулами (холина альфосцерат, пирацетам, глицин, семакс) [11]. Хемореактомный анализ показал, что ЭМГПС может являться агонистом ацетилхолиновых и ГАМК-А-рецепторов; противовоспалительным агентом, эффекты которого происходят за счет ингибирования синтеза провоспалительных простагландинов; нейропротективным агентом с нейротрофическими свойствами; ингибитором коагуляции; сахароснижающим и гиполипидемическим средством. По сравнению с другими молекулами ЭМГПС отличается более выраженный профиль безопасности (меньшее воздействие на серотониновые, дофаминовые и адренергические рецепторы, меньшая степень взаимодействия с калиевыми каналами сердца, ферментами МАО и цитохромами P450). Таким образом, при моделировании на молекулярном уровне был продемонстрирован механизм действия молекулы ЭМГПС.

В исследовании на экспериментальных моделях (крысы) изучались реакции системы гемостаза на однократное воздействие гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности и возможность коррекции гемостазиологических нарушений с помощью предварительного курсового применения антигипоксанта – ЭМГПС [12]. ЛП вводился крысам внутривентриально в дозе 50 мг/кг за 1,5 ч до воздействия гиперкапнической гипоксии. По результатам исследования был сделан вывод, что курсовое применение ЭМГПС, предшествующее гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности, существенно снижает риск тромбообразования.

В другом исследовании на биологических моделях (мыши) изучали влияния ЭМГПС (50 и 100 мг/кг) при однократном и субхроническом внутривентриальном введении на физическую работоспособность (нагрузочный тест – плавание) животных в сравнении с препаратом метаболитического типа действия мельдонием (100 мг/кг) [13]. В ходе эксперимента было получено, что мельдоний (100 мг/кг) увеличивал физическую работоспособность животных, но в меньшей дозировке (50 мг/кг) не влиял на их активность. Эффект ЭМГПС (50 и 100 мг/кг) сопоставим с эффектом от ЛП мельдоний (100 мг/кг). Таким образом, эффект при использовании ЭМГПС (100 мг/кг) в течение 5 дней сопоставим с эффектом от ЛП мельдоний (100 мг/кг).

На животных моделях (кролики) оценивали влияние ЭМГПС, тиоктовой кислоты и соединения АТАСЛ на изме-

нение электролитного баланса в условиях экспериментальной церебральной ишемии [14]. В условиях ишемии головного мозга наблюдается развитие электролитного дисбаланса, выражаемого в повышении концентрации ионов железа и калия. Курсовое введение ЭМГПС, тиоктовой кислоты и соединения АТАСЛ позволяет скорректировать возникшие изменения.

ОПЫТ НАЗНАЧЕНИЯ ЭМГПС В ОБЩЕМЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

В одном из исследований дана медико-психологическая оценка влияния ЭМГПС на адаптационные возможности курсантов ($n = 112$; в возрасте 17–23 лет) в чрезвычайных ситуациях [15]. Исследование включало в себя следующие методики: краткий отборочный тест (КОТ) для оценки способности к общению, пространственное мышление, устойчивость, гибкость мыслительных процессов, внимание; опросник «Адаптивность» для оценки адаптивных возможностей индивидуумов; тест «Интеллектуальная лабильность» для оценки прогноза успешности в профессиональном обучении и усвоении нового вида деятельности; тест Люшера. Все испытуемые были поделены на группы: в основной группе курсанты принимали р/о ЭМГПС (250 мг ежедневно) в течение 14 дней, в группе контроля – плацебо. Период наблюдения составил 1,5 мес. В ходе исследования получено, что в группе испытуемых, принимавших ЭМГПС, количество жалоб (астения, усталость, нарушение сна) в условиях нарастающей нагрузки в три раза меньше, нежели в группе плацебо, также получена положительная динамика и по всем используемым тестам. Таким образом, при назначении ЭМГПС в минимально эффективной дозе увеличиваются адаптационные возможности в условиях чрезвычайных ситуаций у молодых лиц.

Для назначения ЭМГПС в гериатрической практике дана оценка степени влияния лечебных факторов на пожилой организм и течение гериатрической патологии. Метод основан на расчете индекса гериотропности (ИГ; %), влияющего на ЦНС, у пациентов пожилого и старческого возраста ($n = 535$) в рамках проекта «Регистр долгожителей» [16]. Согласно расчетам индивидуального профиля коморбидности (ИПК) «Когнитивные расстройства», «Тревожные расстройства»: у ЭМГПС ИГ = +13,47, что соответствует средним показателям ($\text{max} = 25,42$). Таким образом, авторами сделан вывод: выбор рационального лечения пациентов пожилого возраста с ХИМ на основе анализа интегральных гериатрических показателей (ИГ, ИПК) позволяет свести к минимуму риски, связанные с особенностями старческой фармакокинетики.

В другом исследовании, у пациентов ($n = 44$; $65,5 \pm 11,8$ года) с ХИМ и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II–III функционального класса (ФК), получавших ЭМГПС [17] в дополнение к базовой терапии, наблюдается достоверно более выраженное снижение уровня N-концевого пропептида мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP), снижение концентрации количества малонового диальдегида (МДА), снижение уровня

С-реактивного белка (СРБ) и фактора некроза опухолей α (ФНО- α), повышение активности супероксиддисмутазы (СОД) на 7-й день и через 13 нед. терапии по сравнению с контрольной группой. Таким образом, добавление ЭМГПС к базовой терапии пациентов с ХИМ и ХСН II–III ФК ведет к снижению уровня NT-proBNP, снижает выраженность воспалительной реакции, замедляет нарастание уровня гомоцистеина, не оказывая влияния на функцию почек (цистатин С). Сделан вывод, что ЭМГПС обладает выраженной антиоксидантной активностью.

Получены достоверные данные о снижении содержания лактата в зоне необратимой ишемии у пациентов ($n = 72$; средний возраст: 45 мужчин – $53,2 \pm 8,6$ года, 27 женщин – $60,1 \pm 6,9$ года) в острейший период ОНМК, получавших ЭМГПС (500 мг внутривенно в течение 14 дней), по сравнению с больными, получавшими стандартную терапию [18]. Выявлена статистически значимая положительная корреляция между содержанием лактата в зоне ишемической полутени и значениями по шкале инсульта (NIHSS), отрицательная корреляция между содержанием лактата в зоне ишемической полутени и степенью функционального восстановления (индекс Бартела), что подтверждает взаимосвязь между нарушением метаболизма глюкозы в условиях гипоксии и степенью повреждения нервной ткани. Таким образом, при возобновлении аэробного механизма получения энергии клетками происходило уменьшение лактоацидоза, оказывающее благоприятное воздействие на реабилитации больных.

Проведена оценка неврологического статуса, когнитивной сферы, качества жизни у больных ($n = 120$) с ОНМК в остром и острейшем периодах [19]. Больные рандомизированы на 4 группы, где на фоне базисной терапии для нейропротекции применяли: в 1-й группе ($n = 30$; средний возраст 59 лет) – холина альфосцерат (ХА) и цитофлавин; во 2-й ($n = 32$; средний возраст 54 года) – ХА и ЭМГПС; в 3-й ($n = 30$; средний возраст 55 лет) – ХА и актовегин; в 4-й ($n = 28$; средний возраст 57 лет) – ХА, цитофлавин и ЭМГПС. Для оценки динамики состояния использовали шкалы NIHSS и Рэнкин. Положительная динамика в виде улучшения нарушенных функций во всех группах, однако наилучшие показатели были достигнуты в группах, где использовались ЛП совместно с ЭМГПС.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭМГПС В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В обзорной статье на основе анализа результатов клинических исследований, посвященных эффективности ЭМГПС у пациентов с ХИМ, представлены весьма убедительные доказательства эффективности ЛП при купировании когнитивных, аффективных и моторных нарушений, а также приведены данные о хорошей переносимости ЭМГПС [20]. В настоящее время ЛП ЭМГПС включены в отраслевые стандарты оказания медицинской помощи больным, в т. ч. неврологического профиля². ЭМГПС вклю-

чен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов под кодом АТХ N07XX «Прочие препараты для лечения заболеваний нервной системы»³.

В ранних исследованиях [21] по оценке эффективности ЭМГПС у больных ($n = 51$; средний возраст $69,6 \pm 9,8$ года) с ОНМК ($n = 24$) ЛП в первые 3 сут. вводили внутривенно (в/в) капельно (300 мг/сут), затем в/м (100 мг) 3 раза в сутки до 14 сут. от начала инсульта, в группе плацебо ($n = 27$) вводили по аналогичной схеме. Выявлена достоверная опережающая динамика в регрессе неврологических нарушений по шкале инсульта (NIHSS) к 14-м сут. заболевания в группе больных, получавших ЭМГПС, по сравнению с группой плацебо, а также достоверное функциональное восстановление (динамика клинического балла по шкале Бартел на 21-е сут.) у больных, включенных в исследование в первые 6 ч заболевания. Установлена нормализация функциональной активности мозга при лечении ЭМГПС. Комплекс исследований антиоксидантной системы выявил повышение активности ее ферментов (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы) при введении ЭМГПС по сравнению с плацебо, при анализе ферментов дыхательной цепи митохондрий отмечено повышение активности сукцинатдегидрогеназы. Таким образом, получено достоверное клиническое подтверждение эффективности ЭМГПС в остром периоде ОНМК, особенно при раннем (до 6 ч) его назначении, уточнены механизмы действия препарата (антигипоксические, антиоксидантные) в клинических условиях.

Проводилось изучение влияния ЭМГПС на окислительную модификацию белков (ОМБ) сыворотки крови у больных ($n = 80$) в остром периоде ОНМК в сравнении со здоровыми испытуемыми (ЗИ) [22]. Пациенты с инсультом были разделены на две группы: 1-я группа ($n = 39$) получала стандартную терапию + ЭМГПС, 2-я ($n = 41$) – только стандартную терапию. ОМБ изучалась в динамике на 1, 3 и 15-е сут. заболевания по показателям оптической плотности динитрофенилгидразонов в обеих группах больных. На 3-и сут. у всех пациентов с инсультом наблюдалась тенденция к росту показателей ОМБ. На 15-е сут. лечения положительная динамика ОМБ выявлена у всех больных 1-й группы. Авторами сделан вывод, что включение ЭМГПС в схему лечения пациентов с инсультом оказывает положительное влияние на динамику показателей ОМБ.

С целью уточнения механизмов антистрессового действия ЭМГПС у пациентов с ХИМ проведено наблюдательное исследование ($n = 67$; средний возраст $48,2$ года) [23]. Пациентов разделили на две группы: 1-я группа ($n = 37$) получала стандартную терапию (винпоцетин в/в и пирарцетам в/в) + ЭМГПС (500 мг) в/в капельно 1 раз в сутки ежедневно в течение 10 дней с последующим переходом на пероральный (р/о) прием ЛП (125 мг $\times$ 3 раза в день) в течение 3 мес.; 2-я группа – только стандартная терапия. Длительность наблюдения – 3,5 мес. Динамику состояния оценивали по краткой шкале исследования психи-

² Распоряжение Правительства Российской Федерации «Об утверждении перечней жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год» от 26 декабря 2015 г. №2724-р.

³ Приказ Минздрава РФ «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при остром нарушении мозгового кровообращения» №466н от 05.07.2016. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/420366013>.

ческого статуса (MMSE) и Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCa), тестам запоминания 10 слов и рисования часов. В группе больных, получавших ЭМГПС, отмечено более выраженное и продолжительное позитивное влияние на клинические симптомы ХИМ: стойкое снижение уровня тревоги, уменьшение вегетативного дисбаланса. Полученные результаты свидетельствуют о многокомпонентном многоуровневом стресслимитирующем действии ЭМГПС у пациентов с ХИМ.

В рандомизированном двойном слепом мультицентровом плацебо-контролируемом в параллельных группах исследовании (ЭПИКА) [24] дана оценка эффективности и безопасности длительной терапии ЭМГПС у больных с ОНМК в остром и раннем восстановительном периодах. Пациенты 1-й группы ($n = 75$; средний возраст $63,9 \pm 10,3$ года) получали ЭМГПС (500 мг/сут) в/в капельно в течение 10 дней с последующим приемом по 1 таблетке (125 мг) 3 раза в сутки в течение 8 нед.; пациенты 2-й группы ($n = 75$; средний возраст $61,5 \pm 8,7$ года) – плацебо по аналогичной схеме. Период наблюдения составил 67–71 день. В конце терапии получены статистически значимые различия в исследуемых группах: шкала Рэнкин ($1,8 \pm 0,8$ балла в 1-й группе vs $1,5 \pm 1,0$ балла – во 2-й), доля пациентов с полным восстановлением (96,7% в 1-й группе vs 84,1% – во 2-й), шкала инсульта Национального института здоровья ($1,7 \pm 1,4$ балла в 1-й группе vs $2,2 \pm 1,4$ балла – во 2-й), шкала депрессии Бека ($1,3 \pm 1,5$ балла в 1-й группе vs $2,7 \pm 1,7$ балла – во 2-й), опросник качества жизни EQ-5D ($83,8 \pm 15,5$ балла в 1-й группе vs $78,2 \pm 17,5$ балла – во 2-й). Неврологический дефицит был достоверно ниже в группе терапии ЭМГПС по сравнению с плацебо, терапия ЭМГПС способствовала достоверному улучшению качества жизни уже начиная с 11-го дня терапии. Таким образом, ЭМГПС может быть рекомендован в остром и раннем восстановительном периодах ОНМК.

В другом исследовании дана оценка эффективности и безопасности терапии ЭМГПС. Назначались ЛП: ЭМГПС (500 мг 1 раз в день) в/в струйно в течение 14 дней с последующим р/о приемом ЭМГПС (250 мг 3 раза в день) перорально в течение 60 дней у больных с ХИМ [25]. Пациенты основной группы ($n = 26$), помимо базовой терапии, получали в/в ЭМГПС и р/о ЭМГПС, пациенты группы сравнения ($n = 26$) получали только базовую терапию. Показаны высокая эффективность и безопасность последовательной терапии ЭМГПС (парентеральное введение и затем прием таблетированной формы ЛП). На фоне лечения отмечено улучшение эмоционального и когнитивного статусов, уменьшение статико-локомоторных нарушений и выраженности субъективных неврологических симптомов. Показана высокая приверженность пациентов проводимой терапии.

Рассмотрим возможность коррекции ЭМГПС психоневрологических проявлений у больных ХИМ [26]. Обследованы 134 пациента в возрасте 45–75 лет: группа 1 ($n = 79$) получала в составе комплексной терапии ЭМГПС (500 мг 1 раз в день) в/в капельно в течение 14 дней с последующим переходом на ЭМГПС р/о (250 мг 3 раза в день)

курсом 60 дней; группа 2 ($n = 55$) – стандартная терапия без ЭМГПС. Динамику состояния проводили с использованием: МоСа-теста, шкалы астении MFI 20, шкалы тревоги и депрессии Гамильтона (HADS), шкалы Тиннетти (оценки двигательной активности у пожилых). Добавление к стандартному лечению препаратов инъекционной и р/о формы ЭМГПС в рамках последовательной терапии⁴ способствовало нарастающему улучшению по всем изучаемым показателям. Назначение в/в терапии ЭМГПС повысило приверженность пациентов к длительному использованию ЛП. Авторы исследования пришли к выводу, что нарушения локомоторной функции у полиморбидных больных частично связаны с ХИМ, и дополнительное назначение последовательной инфузионной и р/о форм ЭМГПС значительно улучшает когнитивные функции с коррекцией устойчивости ходьбы, астенических проявлений, повышает мотивацию к активной жизнедеятельности.

В ряде исследований [27–29] проведен анализ эффективности и безопасности применения ЭМГПС и его влияния на динамику неврологических проявлений заболевания, эмоциональный статус и качество жизни у пациентов с ХИМ. Схема назначения ЭМГПС в этих исследованиях была стандартной, последовательной: ЭМГПС (500 мг 1 раз в день) в/в капельно в течение 14 дней с последующим переходом на ЭМГПС р/о (250 мг 3 раза в день) курсом 60 дней⁵. В одном из испытаний ($n = 45$) [27] к окончанию исследования (74-е сут.) у пациентов, принимавших ЭМГПС, в сравнении с группой контроля получено статистически значимое уменьшение выраженности нарушений двигательной активности, нормализовались показатели качества жизни по шкале SF-36, отмечалось улучшение средних показателей когнитивных функций теста MMSE. Продemonстрирована высокая эффективность и безопасность лечения ЭМГПС пациентов с ХИМ. В открытой наблюдательной программе за больными ХИМ ($n = 60$; в возрасте 45–75 лет) использовалась также схема лечения и оценки динамики показателей [28]. На фоне проводимой терапии получена достоверная положительная динамика по выбранным шкалам (МоСа, HADS, MFI 20), увеличивающаяся с длительностью лечения при последовательном применении ЛП ЭМГПС (последовательная схема) у больных с ХИМ на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза, а также его безопасность применения, из чего следует вывод о целесообразности исследуемой схемы лечения. Схожие результаты были получены и еще в одном исследовании с назначением указанной схемы терапии больным ($n = 56$) с ХИМ [29], которая способствовала регрессу объективной и субъективной симптоматики ХИМ, привела к улучшению в эмоциональной, когнитивной и двигательной сферах по результатам тестов (МоСа, HADS, MFI 20, Тиннетти).

На российском рынке представлен лекарственный препарат ЭМГПС (Эврин, ООО «Гротекс») 50 мг/мл, выпу-

⁴ Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению препарата Мексидол®. State Register of Medicines. Instructions for use of Mexidol®. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8bb36575-af11-4788-90d9-ee7a1998750c&t=.

⁵ Там же.

скаемый в виде раствора для в/в и в/м введения. Эврин выпускается по 2 мл №10 и по 5 мл №5⁶. Ниже приведено описание клинического случая назначения ЛП ЭМГПС (Эврин) в амбулаторно-поликлинической практике.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

На амбулаторный прием 10.09.2020 г. обратилась пациентка Н. 64 лет, которая наблюдается с диагнозом «Цереброваскулярная болезнь, хроническая ишемия мозга». Больная страдает ишемической болезнью сердца, стенокардией напряжения 2-го ФК, гипертонической болезнью 2-й ст. На момент осмотра больная отмечает нарушения памяти в течение последних 5 лет, периодически возникающие головные боли, также беспокоят неустойчивость, пошатывание при ходьбе, все симптомы стали нарастать в последние 5–7 дней. Пациентка долгие годы принимает откорректированное лечение (сосудистые ЛП, тромболитики и др.) по основному заболеванию. Артериальное давление (АД) 125/80 мм рт. ст., ЧСС 68 уд/мин. В неврологическом статусе: сознание ясное, менингеальных знаков нет; черепно-мозговые нервы интактны, двигательных, чувствительных, координаторных расстройств не выявлено; отмечается расширение рефлексогенных зон без патологических знаков. Пациентка способна понимать и выполнять инструкции. Пациентке была проведена оценка когнитивных функций с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (МоСа), по которой больная набрала 25 баллов, что соответствует умеренным когнитивным расстройствам. Больной в режиме дневного стационара был назначен ЭМГПС (Эврин) по схеме: в/в капельно по 200 мг 1 раз в сутки на протяжении 14 дней с последующим назначением препарата в/м по 250 мг 1 раз в сутки в течение двух недель. При этом больная продолжала принимать ЛП базовой терапии. Пациентка повторно обратилась на прием через месяц от начала лечения (12.10.2020 г.) для оценки динамики состояния, активных жалоб на момент осмотра больная не предъявляла, сообщила, что стала ощущать себя более уверенно при ходьбе, нет шаткости. По данным МоСа-теста больная набрала 26 баллов, что соответствует умеренным

когнитивным нарушениям. Больной было рекомендовано продолжить курс терапии ЛП Эврин в/м по 100 мг 1 раз в сутки в течение двух недель. Повторный прием больной состоялся через 17 дней после продления курса терапии (30.10.2020). Жалобы на приеме активно не предъявляла, сообщила, что стала лучше запоминать текущие события. Пациентка выполнила МоСа-тест и набрала 27 баллов, что соответствует нормальным показателям. Таким образом, назначение ЛП ЭМГПС (Эврин) в комплексной терапии больной с ХИМ, длительно с индивидуальным подбором схемы лечения, привело к улучшению состояния когнитивных (данные МоСа) и координаторных функций (отсутствие шаткости при ходьбе).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование по оценке терапевтической эффективности ЭМГПС проводилось в разных возрастных и нозологических группах. Продемонстрированы и подтверждены такие механизмы действия ЭМГПС, как способность индуцировать церебральный митохондриогенез, активация холинергической нейротрансмиссии, снижение риска тромбообразования, коррекция электролитного дисбаланса. Наиболее актуальной областью терапевтического применения ЭМГПС является коррекция процессов ишемии в головном мозге (ОНМК, ХИМ) и во внутренних органах (ХСН).

На сегодня отработана и активно применяется схема назначения ЭМГПС у больных ХИМ: начиная с 500 мг 1 раз в день в/в капельно в течение 14 дней с последующим переходом на р/о прием в дозе 250 мг три раза в день курсом 60 дней⁷.

Представленные данные результатов многочисленных исследований и собственного наблюдения свидетельствуют о возможности коррекции когнитивных, моторных, координаторных, адаптационных возможностей на фоне приема ЭМГПС.



Поступила / Received 22.11.2020
Поступила после рецензирования / Revised 07.12.2020
Принята в печать / Accepted 08.12.2020

⁶ Инструкция по применению лекарственного препарата Эврин (раствор для внутривенного и внутримышечного введения). Пер. № ЛП-005724 от 14.08.2019 г. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2476b5f8-6116-4a82-b5b1-f301ac412788&t=

⁷ Инструкция по применению лекарственного препарата Мексидол (раствор для внутривенного и внутримышечного введения). Пер. № Р N002161/01 от 14.03.2008 г. Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8bb36575-af11-4788-90d9-ee7a1998750c&t=; Инструкция по применению лекарственного препарата Мексидол Форте (таблетки). Пер. № ЛП-N (000066)-(PT-RU) от 03.06.2020 г. Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=81270373-c42c-4588-a457-dbfca4fd13f3a&t=

Список литературы

1. Бережная С.В., Якупов Э.З., Захаров Ю.А. Эффективность комбинированной терапии мексидолом и церебролизинем хронической ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(5):23–27. doi: 10.17116/jnevro20161165123-27.
2. Шавловская О.А. Нейропротективная терапия цереброваскулярных заболеваний в амбулаторно-поликлинических условиях. *Медицинский совет*. 2013;(5):70–77. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21165973>.
3. Верткин А.Л. Эффективная тканевая противоишемическая терапия сосудистых заболеваний головного мозга различного генеза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):69–78. doi: 10.15829/1728-8800-2016-2-69-78.
4. Шулькин А.В. Мексидол: современные аспекты фармакокинетики и фармакодинамики. *Фарматека*. 2016;(54-16):65–71. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/33771>.
5. Воронина Т.А. Мексидол. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия. *Поликлиника*. 2009;(5):32–36. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24114185>.
6. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(12):86–90. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2012/12/031997-729820121215>.
7. Воронина Т.А. Пионер антиоксидантной нейропротекции. 20 лет в клинической практике. *РМЖ*. 2016;24(7):434–38. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26236859>.
8. Лукьянова Л.Д. *Сигнальные механизмы гипоксии*. М.: РАН; 2019. 215 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42359101>.
9. Кирова Ю.И., Шакова Ф.М., Германова Э.Л., Романова Г.А., Воронина Т.А. Влияние Мексидола на церебральный митохондриогенез в молодом

- возрасте и при старении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(1):62–69. doi: 10.17116/jnevro202012001162.
10. Громова О.А., Торшин И.Ю., Федотова Л.Э., Громов А.Н. Хемореактомный анализ сукцината этилметилгидроксипиридина. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(3):53–60. doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-53-60.
 11. Торшин И.Ю., Громова О.А., Сардарян И.С., Федотова Л.Э. Сравнительный хемореактомный анализ мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2017;117(1):75–83. doi: 10.17116/jnevro20171171275-84.
 12. Москаленко С.В., Шахматов И.И., Бондарчук Ю.А., Улитина О.М., Алексеева О.В. Гематологический профиль у крыс при гиперкапнической гипоксии после курсового применения мексидола. *Бюллетень медицинской науки*. 2019;3(3):33–38. doi: 10.31684/2541-8475.2019.3(15).33-38.
 13. Воронина Т.А., Капица И.Г., Иванова Е.А. Сравнительное исследование влияния мексидола и милдроната на физическую работоспособность в эксперименте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(4):71–74. doi: 10.17116/jnevro20171174171-74.
 14. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Мамлеев А.В., Арлыт А.В. Влияние мексидола, тиоктовой кислоты и соединения АТАСЛ на изменение электролитного баланса в условиях экспериментальной церебральной ишемии. *Успехи современной науки*. 2017;9(3):159–162. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29119310>.
 15. Петров Д.Л., Павличенко Н.Л. Комплексная медико-психологическая оценка воздействия препарата «Мексидол» на процесс адаптации у курсантов вузов государственной противопожарной службы МЧС России. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2007;(2):20–24. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20902519>.
 16. Якушин М.А., Якушина Т.И., Дровникова Л.В. Гериатрические аспекты ведения пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал международной медицины*. 2015;2(13):13–16. Режим доступа: <https://medi.ru/info/12029>.
 17. Шулькин А.В., Казахмедов Э.Р., Галочкин С.А., Толкачев В.В., Кобалава Ж.Д. Эффекты мексидола у пациентов с ХИМ и ХСН II–III функционального класса. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020;13(5):427–434. doi: 10.17116/kardio202013051427.
 18. Одинак М.М., Янищевский С.Н., Цыган Н.В., Голохвастов С.Ю., Вознюк И.А., Труфанов А.Г. Применение сукцинатов для коррекции метаболических нарушений в зоне ишемической полутени у пациентов с инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(12–2):55–60. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21074428>.
 19. Масленикова М.И. Возможности нейропротективной терапии при полужарном ишемическом инсульте. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015;(4–1):60–61. Режим доступа: <https://applied-research.ru/article/view?id=6585>.
 20. Журавлева М.В., Прокофьев А.Б., Серебров С.Ю., Васюкова Н.С., Демченкова Е.Ю., Архипов В.В. Эффективность и безопасность применения этилметилгидроксипиридина сукцината у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):119–124. doi: 10.17116/jnevro2020120061119.
 21. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарниссов Я.Р., Бодыхов М.К., Кичук И.В., Гудкова Ю.В. и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности Мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. *Инсульт*. 2006;(18):47–54. Режим доступа: <https://medi.ru/info/3552>.
 22. Хайбуллин Т.Н., Кравцова Е.Ю., Мартынова Г.А. Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината на окислительную модификацию белков сыворотки крови у больных ишемическим инсультом. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012;8(3):420–423. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19139499>.
 23. Антипенко Е.А., Дерюгина А.В., Густов А.В. Системное стресслимитирующее действие мексидола при хронической ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(4):28–31. doi: 10.17116/jnevro20161164128-31.
 24. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В., Агафьина А.С., Голиков К.В. и др. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полужарного ишемического инсульта (ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(3):55–65. doi: 10.17116/jnevro20171173255-65.
 25. Абраменко Ю.В. Результаты последовательного применения препаратов Мексидол и Мексидол Форте 250 у больных с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2020;120(3):59–64. doi: 10.17116/jnevro202012003259.
 26. Елисеева Л.Н., Карташова С.В. Мексидол и Мексидол Форте 250 в рамках последовательной терапии когнитивных нарушений у коморбидных пациентов с патологией суставов на фоне артериальной гипертензии и ИБС. *Терапия*. 2020;(6):202–211. doi: 10.18565/therapy.2020.6.202-211.
 27. Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Мамаева Х.И. Результаты исследования эффективности и безопасности применения мексидола у пациентов с хронической ишемией мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(2):71–74. doi: 10.17116/jnevro2015115271-74.
 28. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Эффективность и безопасность препарата Мексидол Форте 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с хронической ишемией мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(9):39–45. doi: 10.17116/jnevro201911909139.
 29. Куташов В.А., Ульянова О.В. Исследование эффективности и безопасности применения Мексидола и Мексидола Форте 250 у больных с хронической ишемией мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(12):89–92. doi: 10.17116/jnevro20191191289.

References

1. Berezhnaya S.V., Yakupov E.Z., Zaharov Yu.A. The efficacy of combination therapy with mexidol and cerebrolysin in chronic cerebral ischemia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(5):23–27. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20161165123-27.
2. Shavlovskaya O.A. Neuroprotective therapy of cerebrovascular diseases in outpatient settings. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2013;(5):70–77. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21165973>.
3. Vertkin A.L. Effective tissue antiischemic therapy of etiologically various vascular diseases of the brain. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):69–78. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2016-2-69-78.
4. Shchulkin A.V. Mexidol: modern aspects of pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Farmateka = Pharmateca*. 2016;(s4-16):65–71. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/archive/article/33771>.
5. Voronina T.A. Mexidol. Main neuropsychotropic effects and mechanism of action. *Poliklinika = Polyclinic*. 2009;(5):32–36. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24114185>.
6. Voronina T.A. Mexidol: spectrum of pharmacological effects. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(12):86–90. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2012/12/031997-729820121215>.
7. Voronina T.A. Pioneer of antioxidant neuroprotection. 20 years in clinical practice. *RMZh = RMJ*. 2016;24(7):434–438. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26236859>.
8. Lukyanova L.D. *Signaling mechanisms of hypoxia*. Moscow: RAS; 2019. 215 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42359101>.
9. Kirova Yu.I., Shakova F.M., Germanova E.L., Romanova G.A., Voronina T.A. The effect of Mexidol on cerebral mitochondriogenesis at a young age and during aging. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(1):62–69. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro202012001162.
10. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Fedotova L.E., Gromov A.N. Chemoreactome analysis of ethylmethylhydroxypyridine succinate. *Neurologiya, Neiroipsihiatriya, Psichosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(3):53–60. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-53-60.
11. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Sardaryan I.S., Fedotova L.E. A comparative chemoreactome analysis of mexidol. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(1):75–83. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20171171275-84.
12. Moskalenko S.V., Shakhmatov I.I., Bondarchuk Yu.A., Ulitina O.M., Alekseeva O.V. Haematological profile in rats with hypercapnic hypoxia after course administration of mexidol. *Byulleten' meditsinskoi nauki = Bulletin of Medical Science*. 2019;(3):33–38. (In Russ.) doi: 10.31684/2541-8475.2019.3(15).33-38.
13. Voronina T.A., Kapitsa I.G., Ivanova E.A. A comparative study of the effects of mexidol and mildronate on the physical performance of experimental animals. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(4):71–74. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20171174171-74.
14. Voronkov A.V., Pozdnyakov D.I., Mamleev A.V., Arlyt A.V. The effect of mexidol, thiocetic acid, and ATACL on change the electrolyte balance in experimental cerebral ischemia. *Uspekhi sovremennoi nauki = Advances in Modern Science*. 2017;9(3):159–162. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29119310>.
15. Petrov D.R., Pavlichenko N.L. A complex medico-psychological assessment of mexidol impact on adaptation process of the state fire-fighting service higher institutions cadets of the ministry of emergency situations of Russia. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezo-*

- pasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh = Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations. 2007;(2):20–24. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20902519>.
16. Yakushin M.A., Yakushina T.I., Drovnikova L.V. The geriatric aspects of the management of patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal mezhdunarodnoi meditsiny = Journal of International Medicine*. 2015;(2):13–16. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/12029>.
 17. Shchulkin A.V., Kazakhmedov E.R., Galochkin S.A., Tolkacheva V.V., Kobalava Zh.D. Effects of mexidol in patients with chronic brain ischemia and chronic heart failure (II–III functional class). *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya = Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2020;13(5):427–434. (In Russ.) doi: 10.17116/kardio202013051427.
 18. Odinak M.M., Ianishevskii S.N., Tsygan N.V., Golokhvastov S.Yu., Vozniuk I.A., Trufanov A.G. The use of succinates for the correction of metabolic disorders in the penumbra in patients with stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013;113(12–2):55–60. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21074428>.
 19. Maslennikova M.I. Possibilities of neuroprotective therapy in hemispheric ischemic stroke. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2015;(4–1):60–61. (In Russ.) Available at: <https://applied-research.ru/article/view?id=6585>.
 20. Zhuravleva M.V., Prokofiev A.B., Serebrova S.Yu., Vasyukova N.S., Demchenkova E.Yu., Arkhipov V.V. Efficacy and safety of ethylmethylhydroxypyridine succinate in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(6):119–124. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro2020120061119.
 21. Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V., Nartsyssov Ya.R., Bodykhov M.K., Kichuck I.V., Gudkova Yu.V. et al. The randomized double-blind placebo-controlled study of efficacy and safety of mexidol in the complex therapy of ischemic stroke in the acute period. *Insult = Stroke*. 2006;(18):47–54. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/3552>.
 22. Khaybullin T.N., Kravtsova E.Yu., Martynova G.A. Effect of the ethylmethylhydroxypyridine succinate on the oxidative modification of serum proteins in patients with ischemic stroke. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(3):420–423. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19139499>.
 23. Antipenko E.A., Derugina A.V., Gustov A.V. The system stress-limiting action of mexidol in chronic cerebral ischemia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(4):28–31. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20161164128-31.
 24. Stakhovskaya L.V., Shamalov N.A., Khasanova D.R., Melnikova E.V., Agafina A.S., Golikov K.V. et al. Results of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial of the efficacy and safety of prolonged sequential therapy with mexidol in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (EPICA). *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(3):55–65. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20171173255-65.
 25. Abramenko Yu.V. Results of the sequential use of Mexidol and Mexidol Forte 250 in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(3):59–64. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro202012003259.
 26. Eliseeva L.N., Kartashova S.V. Mexidol and Mexidol FORTE 250 in consecutive therapy of cognitive disorders in comorbid patients with joint pathology on the background of arterial hypertension and ischemic heart disease. *Therapy*. 2020;(6):202–211. (In Russ.) doi: 10.18565/therapy.2020.6.202-211.
 27. Chukanova E.I., Chukanova A.S., Mamayeva Kh.I. The results of the study of the efficacy and safety of mexidol in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(2):71–74. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20151152171-74.
 28. Chukanova E.I., Chukanova A.S. Efficacy and safety of the drug mexidol FORTE 250 as part of sequential therapy in patients with chronic ischemia of the brain. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(9):39–45. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro201911909139.
 29. Kutashov V.A., Ulyanova O.V. The study of the efficacy and safety of mexidol and mexidol forte 250 in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(12):89–92. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro201911912289.

Информация об авторах:

Шавловская Ольга Александровна, д.м.н., профессор, кафедра восстановительной медицины и реабилитации, АНО ВО «Международный Университет восстановительной медицины»; 105062, Россия, Москва, Фурманский переулок, д. 8/2; e-mail: shavlvoskaya@1msmu.ru

Шавловский Никита Игоревич, студент 5-го курса, Институт клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: mr.llyt@mail.ru

Юхновская Юлия Дмитриевна, студент 5-го курса, Институт клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: yukhyuliya@yandex.ru

Information about the authors:

Olga A. Shavlenskaya, Dr. of Sci. (Med.), Neurologist, Department of Restorative Medicine, Autonomous Non-Profit Organization of Higher Education "International Restorative Medicine University"; 8/2, Furmannyy Pereulok, Moscow, 105062, Russia; e-mail: shavlvoskaya@1msmu.ru

Nikita I. Shavlenskiy, fifth year student, Clinical Medicine Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: mr.llyt@mail.ru

Yuliya D. Yukhnovskaya, fifth year student, Clinical Medicine Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: yukhyuliya@yandex.ru

Боль в спине

Н.В. Пизова, e-mail: pizova@yandex.ru

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

Резюме

Боль в нижней части спины является одной из основных причин нетрудоспособности во всем мире. Представлены данные о распространенности боли в нижней части спины. Даны сведения о патогенезе боли. Представлены временные характеристики боли. Рассмотрены факторы риска и триггеры для эпизодов боли в нижней части спины. Описаны наиболее частые причины специфической и неспецифической боли в нижней части спины. Чаще встречается неспецифическая боль в нижней части спины, поскольку конкретная патолого-анатомическая причина не может быть идентифицирована. Специфическая боль включает ноцицептивную и невропатическую боль. Для постановки правильного диагноза у пациента с болью в нижней части спины необходим тщательно собранный анамнез, который обычно дает важную информацию по выявлению причины болевого синдрома. Отдельно рассмотрены предупреждающие знаки («красные флажки») для конкретных причин боли в пояснице, требующих срочного лечения, и специфические психосоциальные факторы, способствующие хронификации боли («желтые флажки»). К «красным флажкам» относятся такие состояния, как подозрение на травматическое поражение, на опухоль, на инфекцию или на радикулопатию, синдром конского хвоста. «Желтые флажки» включают индивидуальные когнитивные, эмоциональные и поведенческие факторы, которые способствуют развитию хронических болей. Основная цель фармакотерапии боли в нижней части спины – дать пациентам возможность продолжить или возобновить свою обычную повседневную деятельность. Представлены основные рекомендуемые подходы в лечении острой и хронической боли в нижней части спины. Описаны основные нестероидные противовоспалительные препараты для перорального лекарственного лечения неспецифической боли в пояснице с дозами, основанными на фактических данных. Отдельное внимание отведено месту препарата диклофенак в терапии болевого синдрома. Представлены результаты систематизированных обзоров, посвященных анализу имеющихся сведений об эффективности и безопасности лекарственных форм для локального трансдермального введения, которые содержат НПВП.

Ключевые слова: острая и хроническая боль, боль в нижней части спины, диагностика, лечение, диклофенак

Для цитирования: Пизова Н.В. Боль в спине. *Медицинский совет*. 2020;(21):70–77. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-70-77.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Back pain

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

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

Abstract

Low back pain is a major cause of disability worldwide. Data on the prevalence of low back pain are presented. Information on the pathogenesis of pain is given. The temporal characteristics of pain are presented. Risk factors and triggers for episodes of low back pain are reviewed. The most common causes of specific and non-specific low back pain are described. Non-specific low back pain is more common, as no specific pathological-anatomical cause can be identified. Specific pain includes nociceptive and neuropathic pain. In order to make a correct diagnosis in a patient with low back pain, a thorough medical history must be taken, which usually provides important information in identifying the cause of the pain syndrome. The warning signs ('red flags') for specific causes of low back pain requiring urgent treatment and specific psychosocial factors contributing to chronic pain ('yellow flags') are considered separately. 'Red flags' include conditions such as suspected traumatic injury, tumour, infection or radiculopathy and cauda equina syndrome. «Yellow flags» include individual cognitive, emotional and behavioural factors that contribute to the development of chronic pain. The main aim of pharmacotherapy for low back pain is to enable patients to continue or resume their normal daily activities. The main recommended approaches in the treatment of acute and chronic low back pain are presented. The main non-steroidal anti-inflammatory drugs for the oral drug treatment of non-specific low back pain are described, with evidence-based doses. Special attention is given to the role of diclofenac in the treatment of pain. The authors present the results of systematic reviews that analyse the available data on the efficacy and safety of topical transdermal dosage forms that contain NSAIDs.

Keywords: acute and chronic pain, low back pain, diagnosis, treatment, diclofenac

For citation: Pizova N.V. Back pain. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):70–77. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-70-77.

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

ВВЕДЕНИЕ

Боль в нижней части спины (БНЧС) является одной из основных причин нетрудоспособности во всем мире, занимая первое место как в развитых, так и в развивающихся странах [1]. Боль в спине – распространенное и потенциально инвалидизирующее состояние, которое может привести к снижению качества жизни и длительной нетрудоспособности. Согласно последним данным проекта Global Burden of Disease Project, опубликованным в 2017 г., глобальная точечная распространенность боли в пояснице составила 7,8%, что означает, что 577 млн человек страдают одновременно [2, 3]. Средняя распространенность БНЧС в течение жизни оценивается в 39% [4]. Боль в пояснице является причиной каждой седьмой консультации врача общей практики [5]. Затраты на БНЧС являются серьезным бременем для систем здравоохранения и общества [6, 7]. Например, недавнее исследование показало, что 134,5 млрд долл. было потрачено на здравоохранение при болях в пояснице и шее в США в 2016 г., что является наибольшим из 154 изученных состояний, и с 1996 по 2016 г. этот показатель ежегодно увеличивался на 6,7% [8].

НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ И СПЕЦИФИЧЕСКАЯ БОЛЬ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ

Согласно определению, данному Международной ассоциацией по изучению боли (IASP), боль – это «неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения» [9]. С точки зрения патогенеза ее возникновение происходит при активации ноцицепторов – первичных чувствительных нейронов, реагирующих на повреждающие стимулы [9, 10]. Периферические терминалы ноцицепторов представлены свободными нервными окончаниями, на мембране которых идентифицированы особые белковые структуры – рецепторы, реагирующие на повреждающие механические, термические и химические раздражители. Среди химических раздражителей большое значение при активации ноцицепторов имеют аллогены: брадикинин, гистамин, серотонин, АТФ, лейкотриены, простагландины, субстанция Р, нейрокинин А. Эти вещества, связываясь с рецепторами, повышают проницаемость Ca^{2+} и Na^{+} через ионные каналы, что приводит к возбуждению ноцицепторов [9]. Показано, что появление ноцицептивной импульсации в пораженных дисках, связках, суставах позвоночника сопровождается активацией альфа- и гамма-мотонейронов спинного мозга, вызывая спазм мышц, иннервируемых данным сегментом, что влечет за собой локальную ишемию, раздражение ноцицептивных рецепторов и в конечном итоге формирование порочного круга: боль – спазм мышц – боль [11].

Боль в спине определяется как острая, если она сохраняется до 6 нед., и подострая, когда она сохраняется до 3 мес. Хроническая боль в спине определяется как боль в спине, которая длится более 3 мес. [12, 13].

Боль в спине – сложное многофакторное заболевание; биомеханические, биологические, психологические и социальные факторы играют роль в его возникновении, длительности и тяжести [14].

Боль в пояснице из-за конкретного серьезного заболевания бывает редко. Боль в пояснице прагматично классифицируется как неспецифическая или специфическая. Боль в спине называется неспецифической, если нет четкой причинно-следственной связи между симптомами, физическими данными и результатами визуализации [15]. Чаще всего конкретная патолого-анатомическая причина не может быть идентифицирована для БНЧС, поэтому наиболее распространенной формой является неспецифическая БНЧС [16]. БНЧС может быть в любом возрасте [17, 18].

При конкретной боли в пояснице по определению может быть продемонстрирована патолого-анатомическая взаимосвязь между болью и одним или несколькими патологическими процессами, включая сдавление нервных структур, воспаление суставов и/или нестабильность одного или нескольких сегментов позвоночника. Следует начать специальные диагностические исследования и лечение, направленное на устранение причины. Среди всех пациентов, у которых боль в пояснице имела конкретную, клинически значимую причину, у 4% была диагностирована грыжа диска, у 3% – стеноз позвоночного канала и у 2% – спондилолистез. При первичном обследовании примерно у 1–4% пациентов был обнаружен перелом тела позвонка; 0,7% имели опухоль (первичную или метастатическую), 0,2% – анкилозирующий спондилит и 0,01% – спондилодисцит [19].

В целом 15% всех случаев боли в пояснице имели патологические признаки. Отсюда следует, что около 80–90% случаев боли в пояснице неспецифичны, т. е. не имеют четкого патолого-анатомического коррелята [20]. Специфическая боль включает ноцицептивную и невропатическую боль, связанную с повреждением мышц и фасций, остеоартрозом позвоночника, остеопорозом и корешковой болью в спине [21]. Боль в спине также может быть классифицирована по происхождению: дискогенная, корешковая боль в спине, боль в спине при фасеточно-суставном остеоартрите, боль в спине, вызванная мышцами и фасциями, и спонтанная БНЧС [22].

Тщательно собранный анамнез обычно дает важную информацию для оценки боли в спине. Врач должен спросить о возникновении и течении боли, ранних болевых эпизодах (если таковые имели место), месте и наличии иррадиации боли, ее качестве и интенсивности, а также о ее зависимости от отдыха и/или физических упражнений как о нарушениях сна, нарушениях повседневной деятельности и любых других стрессовых факторах в личной жизни пациента или на работе. Главной целью первичного лечения БНЧС является облегчение симптомов, т. е. резкое уменьшение боли с одновременным вниманием к следующему: исключение серьезных заболеваний («красные флажки») и раннее выявление психосоциальных факторов, способствующих хронификации («желтые флажки») [23, 24].

«Красные флажки» – это текущие клинические признаки и предшествующие заболевания, которые предупреждают о возможной конкретной причине, которая может привести к серьезным проблемам, если ее не лечить немедленно¹ (табл. 1).

● **Таблица 1.** Предупреждающие знаки («красные флажки») для конкретных причин боли в пояснице, требующих срочного лечения

● **Table 1.** Warning signs ('red flags') for specific causes of low back pain that require urgent treatment

Патологические состояния	Предупреждающие знаки
Подозрение на травматическое поражение	Тяжелая травма, например, автомобильная авария, падение с большой высоты, спортивная авария. Незначительная травма (например, кашель, чихание, поднятие тяжестей) у пожилого пациента или человека, у которого может быть остеопороз. Системная стероидная терапия
Подозрение на опухоль	Пожилой возраст (>50 лет). Предыдущая история опухоли. Симптомы: лихорадка > 38 °C, ночная потливость, непреднамеренная потеря веса (не менее 10% массы тела за 6 мес.). Боль, усиливающаяся в положении лежа на спине. Сильная боль по ночам
Подозрение на инфекцию	Сильная боль по ночам. Предыдущая история бактериальной инфекции. История процедуры спинальной инфльтрации. Злоупотребление наркотиками внутривенно. Иммуносупрессия. Путешествие в экзотические страны. Иммигрантское прошлое
Подозрение на радикулопатию, синдром конского хвоста	Сегментарная боль, парестезия в области боли, заметная потеря силы (степень 3 и ниже). Синдром конского хвоста. Внезапное нарушение функции мочевого пузыря/кишечника. Перманентная/промежуточная гипестезия. Уменьшение боли, сопровождающееся полной потерей функции мышцы («смерть нервного корешка»)

При диагностике также следует указать любые психосоциальные факторы риска хронификации боли в пояснице («желтые флажки») – это когнитивно-психоэмоциональные и поведенческие черты, способствующие переходу от острой боли к хронической [25], их следует распознавать как можно раньше и учитывать в плане лечения. Индивидуальные когнитивные, эмоциональные и поведенческие факторы риска развития хронических болей:

■ Депрессивные расстройства (депрессия, тревога, страдания и сходные эмоции, связанные с болью и ограничением подвижности).

■ Фоновая хроническая боль в спине или другой локализации.

■ Избегание пугающих ситуаций (настрой, стиль мышления и представления, направленные на избегание боли и ассоциированных с болью функциональных нарушений).

■ Преодоление стресса (пассивное преодоление стресса, связанного с болью в спине, шее и функциональными ограничениями).

■ «Болевое» мышление (усугубление ощущений, связанных с болью и функциональными нарушениями).

■ Плохая оценка собственного состояния здоровья (собственная плохая оценка состояния здоровья в связи с хронической болью и функциональными нарушениями).

Факторы риска и триггеры для эпизодов БНЧС включают предыдущие эпизоды боли в спине, наличие других хронических состояний, таких как астма, головная боль и сахарный диабет, плохое психическое здоровье (включая психологический стресс и депрессию), генетические факторы, а также неудобные позы, подъемы, сгибания и тяжелые работы, усталость [26]. Курение, ожирение и низкий уровень физической активности, связанные с ухудшением общего состояния здоровья, также связаны с возникновением эпизодов боли в пояснице [27–39].

Имеются некоторые данные, свидетельствующие о том, что женщины имеют больший риск возникновения боли в спине [40–44], однако недавнее глобальное исследование показало вариативность этой взаимосвязи в зависимости от региона [45].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БНЧС

Цель фармакотерапии БНЧС – дать пациентам возможность продолжить или возобновить свою обычную повседневную деятельность. Первый шаг лечения БНЧС, которого будет достаточно для многих пациентов, – это дать совет, как оставаться активным, разъяснить доброкачественный характер боли в пояснице и уверить его в отсутствии серьезной патологии. Это рекомендуется всеми руководствами² [43–46]. Второй шаг лечения хронической БНЧС включают в себя физические методы лечения (физические упражнения, массаж и др.), психологические методы лечения (когнитивно-поведенческая терапия), дополнительные методы лечения (йога, акупунктура и др.)³ [43–45].

Если необходимо обезболивание, то рекомендовано начинать с нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) в самой низкой эффективной дозе в течение кратчайшего времени [46–49]. Рекомендуются традиционные НПВП с соблюдением рекомендуемых доз и мониторингом побочных эффектов (табл. 2). Ингибиторы ЦОГ-2 могут использоваться для лечения острой неспецифической боли в спине (при условии соблюдения соответствующих предупреждений), если традиционные НПВП противопоказаны или плохо переносятся.

НПВП широко используются для лечения острой или хронической боли при заболеваниях опорно-двигательного аппарата [50, 51]. Диклофенак – это наиболее часто назначаемый НПВП [52]. Например, в исследовании, про-

¹ Nationale Versorgungseitlinie Kreuzschmerz. Available at: www.leitlinien.de/mbd/downloads/nvl/kreuzschmerz/kreuzschmerz-1aufl-vers5-lang.pdf. (Accessed: 15 March 2016).

² Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016 Nov. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK401577/>.

³ Ibid.

● **Таблица 2.** Рекомендации по пероральному лекарственному лечению неспецифической боли в пояснице с дозами, основанными на фактических данных [15]*

● **Table 2.** Recommendations for oral drug treatment of non-specific low back pain with evidence-based doses [15]

Рекомендованные препараты	Дозировка	Уровень рекомендации
НПВП Ибупрофен Диклофенак Напроксен	1,2 г/день, максимум 2,4 г 100 мг/день, максимум 150 мг 750 мг/день, максимум 1,25 г	B B B
Ингибиторы ЦОГ-2 (применение не по инструкции при острой боли в пояснице)	Целекоксиб 200 мг/день Эторикоксиб 60–90 мг/день	0
Парацетамол (ацетаминофен)	500–1000 мг/сут, не более 3 г	0
Опиоиды низкой активности Трамадол	В зависимости от препарата 50–100 мг	0

* Nationale Versorgungsleitlinie Kreuzschmerz. Available at: www.leitlinien.de/mbd/downloads/nvl/kreuzschmerz/kreuzschmerz-1aufl-vers5-lang.pdf. (Accessed: 15 March 2016).

веденном в 15 странах с низким, средним и высоким уровнем доходов, диклофенак занимал значительную долю рынка (27,8%), за ним следовали ибупрофен (11,0%) и напроксен (9,4%) [53]. Диклофенак доступен в нескольких типах дозированных форм, включая пероральные и инъекционные формы для системного дозирования и препараты для местного применения для местного лечения подлежащих тканей [54].

Среди существующих в настоящее время НПВП наиболее популярным препаратом остается диклофенак (Вольтарен). Вольтарен прочно занял лидирующее место по частоте назначения при острых и хронических болевых синдромах. С первых лет использования в клинической практике Вольтарен зарекомендовал себя как высокоэффективный НПВП: при патологии опорно-двигательного аппарата эффект наблюдался в 78–88% случаев, в то время как частота развития субъективных симптомов непереносимости со стороны ЖКТ варьировала от 5 до 7% [55].

Местно применяемые НПВП могут создавать клинически эффективные концентрации лекарственного средства в месте действия в подлежащей ткани при одновременном снижении системного воздействия [56, 57], что снижает риск системных побочных эффектов и может улучшить комплаентность пациента. Факторы, которые влияют на трансдермальную проницаемость препаратов НПВП для местного применения, включают химическую структуру и свойства лекарственного средства (например, молекулярную массу, гидрофильные или гидрофобные свойства, свободную кислоту или свободное основание по сравнению с солевой формой молекулы), а также состав, в частности включение вспомогательных веществ, которые усиливают проникновение через кожу [58–64]. Имеются убедительные доказательства эффективности местных НПВП при острой и хронической скелетно-мышечной боли [65].

Диклофенак – НПВП с сильным обезболивающим и противовоспалительным действием. Он используется для облегчения боли, обычно в пероральных лекарственных формах [66]. В то же время НПВП для местного применения могут иметь меньше побочных эффектов из-за меньшего системного воздействия [67]. FDA недавно одобрило несколько препаратов диклофенака для местного обезболивания для безрецептурного отпуска, среди которых Вольтарен Эмульгель (диклофенак натрия – на территории США). Клинические исследования показали, что препараты диклофенака для местного применения лучше снимают боль, чем аналоги, плацебо [68, 69]. Вольтарен Эмульгель (Voltaren Emulgel) содержит диклофенак диэтиламин (на территории Европы, в России) в виде патентованной формы, сочетающей свойства эмульсии и геля. Липофильная основа – эмульсия, включает в себя жировые компоненты, которые способствуют быстрому проникновению диклофенака к очагу боли и воспаления. Гидрофильная основа является гелем, включает в себя водные и спиртовые компоненты и обладает местным охлаждающим и успокаивающим действием [70]. Благодаря такой особой структуре препарат легко преодолевает физиологические барьеры и концентрируется в региональных мягких тканях (мышцах, фасциях). При этом концентрация диклофенака в плазме крови примерно в 100 раз ниже, чем после перорального приема сопоставимых доз диклофенака, что говорит о безопасности данного средства [71].

Результаты исследований и применения в клинической практике Вольтарена Эмульгеля свидетельствуют о его высокой эффективности и хорошей переносимости [72, 73]. Отмечена эффективность геля с диклофенаком и у больных с дегенеративным поражением связочного аппарата, в частности ахиллова сухожилия [74]. Недавно были опубликованы результаты систематизированных обзоров, посвященных анализу имеющихся сведений об эффективности и безопасности лекарственных форм для локального трансдермального введения (ЛЛТВ), которые содержат НПВП, в т. ч. диклофенак при лечении пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами [75]. В другом метаанализе выявлено преимущество геля диклофенака по сравнению с большинством других НПВП в виде ЛЛТВ [65]. Авторы отметили, что максимальный эффект наблюдался у пациентов с острым болевым синдромом различной локализации. Также было показано, что гель с диклофенаком характеризуется низкими значениями показателя NNT (число больных, которых нужно пролечить, чтобы у одного добиться положительного эффекта), указывая, что большинство больных, получающих данное лечение, положительным образом реагируют на него. Следовательно, локальное применение НПВП, в частности Вольтарена Эмульгеля 2%, в настоящее время считается обоснованной альтернативой системному введению препаратов у пациентов с острым болевым синдромом [76]. Препараты оригинального диклофенака (Вольтарен) отличаются благоприятным сочетанием мощного анальгетического, противовоспалительного действия и хорошей переносимости. Поэтому различные

формы препаратов линейки Вольтарен, в частности локальные формы Вольтарен Эмульгель 1 и 2%, являются препаратами выбора лечения различных болевых синдромов, в т. ч. с поражением суставов и позвоночника.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, острая и хроническая БНЧС является часто встречаемым состоянием в клинической практике. Боль в спине — сложное мультифакторное заболевание, которое несколько чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Наиболее часто конкретная патолого-анатомическая причина БНЧС не может быть идентифицирована, поэтому

наиболее распространенной формой является неспецифическая БНЧС. Основной целью терапии БНЧС является возможность пациенту продолжить или возобновить свою обычную повседневную деятельность. В лечении используются как медикаментозные, так и немедикаментозные методы в зависимости от интенсивности, длительности болевого синдрома. Основными препаратами для лечения острой или хронической боли при заболеваниях опорно-двигательного аппарата служат НПВП — изолированно или в сочетании с миорелаксантами.



Поступила / Received 30.11.2020
Поступила после рецензирования / Revised 15.12.2020
Принята в печать / Accepted 15.12.2020

Список литературы

- Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. *Lancet*. 2016;388(10053):1545–1602. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
- Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. GBD 2016 DALYs and HALE Collaborators. *Lancet*. 2017;390(10100):1260–1344. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32130-X.
- Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. *Lancet*. 2017;390(10100):1211–1259. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
- Hoy D., Bain C., Williams G., March L., Brooks P., Blyth F. et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2028–2037. doi: 10.1002/art.34347.
- Jordan K.P., Kadam U.T., Hayward R., Porcheret M., Young C., Croft P. Annual consultation prevalence of regional musculoskeletal problems in primary care: an observational study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:144. doi: 10.1186/1471-2474-11-144.
- Dieleman J.L., Baral R., Birger M., Bui A.L., Bulchis A., Chapin A. et al. US spending on personal health care and public health, 1996–2013. *JAMA*. 2016;316(24):2627–2646. doi: 10.1001/jama.2016.16885.
- Lambeck L.C., van Tulder M.W., Swinkels I.C., Koppes L.L., Anema J.R., van Mechelen W. The trend in total cost of back pain in The Netherlands in the period 2002 to 2007. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011;36:1050–1058. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181e70488.
- Dieleman J.L., Cao J., Chapin A., Chen C., Li Z., Liu A. et al. US Health care spending by payer and health condition, 1996–2016. *JAMA*. 2020;323(9):863–884. doi: 10.1001/jama.2020.0734.
- Кукушкин М.Л. Боль в спине: мишени для патогенетической терапии. *РМЖ*. 2011;(30):1862. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Boly_v_spine_misheni_dlya_patogeneticheskoy_terapii.
- Курушина О.В., Барулин А.Е. Современные аспекты лечения болей в спине. *РМЖ*. 2012;(10):528. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Sovremennyye_aspekty_lecheniya_boley_v_spine.
- Баринев А.Н. Сегментарные механизмы формирования мышечного спазма, спастичности и хронизации боли. *Врач*. 2012;(5). Режим доступа: <https://medi.ru/info/695>.
- van Tulder M., Becker A., Bekkering T., Breen A., del Real M.T.G., Hutchinson A. et al. Chapter 3 European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2006;15(25):169–191. doi: 10.1007/s00586-006-1071-2.
- Fischbein R., McCormick K., Selius B.A., Labuda Schrop S., Hewit M., Baughman K., Meeker J. The assessment and treatment of back and neck pain: an initial investigation in a primary care practice-based research network. *Prim Heal Care Res Dev*. 2015;16(5):461–469. doi: 10.1017/S1463423614000504.
- Gatchel R.J., Peng Y.B., Peters M.L., Turk D.C. The biopsychosocial approach to chronic pain: Scientific advances and future directions. *Psychol Bull*. 2007;133(4):581–624. doi: 10.1037/0033-2909.133.4.581.
- Casser H.R., Seddigh S., Rauschmann M. Acute Lumbar Back Pain. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(13):223–234. doi: 10.3238/arztebl.2016.0223.
- Maher C., Underwood M., Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet*. 2017;389(10070):736–747. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30970-9.
- Hoy D., Brooks P., Blyth F., Buchbinder R. The Epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(6):769–781. doi: 10.1016/j.berh.2010.10.002.
- Fejer R., Leboeuf-Yde C. Does back and neck pain become more common as you get older? A systematic literature review. *Chiropr Man Therap*. 2012;20(1):24. doi: 10.1186/2045-709x-20-24.
- Deyo R.A., Weinstein J.N. Low back pain. *N Engl J Med*. 2001;344(5):363–370. doi: 10.1056/NEJM200102013440508.
- Koes B.W., van Tulder M.W., Thommaas S. Diagnosis and treatment of low back pain. *BMJ*. 2006;332(7555):1430–1434. doi: 10.1136/bmj.332.7555.1430.
- Nijs J., Apeldoorn A., Hallegraeff H., Clark J., Smeets R., Malfliet A. et al. Low back pain: guidelines for the clinical classification of predominant neuropathic, nociceptive, or central sensitization pain. *Pain Physician*. 2015;18(3):E333–346. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26000680>.
- Zehra U., Bow C., Lotz J.C., Williams F.M.K. Structural vertebral endplate nomenclature and etiology: a study by the ISSLS Spinal Phenotype Focus Group. *Eur Spine J*. 2018;27(1):2–12. doi: 10.1007/s00586-017-5292-3.
- Яхно Н.Н. (ред.) *Боль: руководство для врачей и студентов*. М.: МЕДпресс-информ; 2009. 304 с. Режим доступа: <http://kazangmu.ru/files/hospther/Bol.PDF>.
- Waddell G., Burton A.K. Occupational health guidelines for the management of low back pain at work: evidence review. *Occup Med (Lond)*. 2001;51(2):124–135. doi: 10.1093/occmed/51.2.124.
- Airaksinen O., Brox J.I., Cedraschi C., Hildebrandt J., Klüber-Moffett J., Kovacs F. et al. Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J*. 2006;15(2S):192–300. doi: 10.1007/s00586-006-1072-1.
- Hartvigsen J., Hancock M.J., Kongstad A., Louw Q., Ferreira M.L., Genevay S. et al. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet*. 2018;391(10137):2356–2367. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30480-X.
- Shiri R., Falah-Hassani K. Does leisure time physical activity protect against low back pain? Systematic review and meta-analysis of 36 prospective cohort studies. *Br J Sports Med*. 2017;51(19):1410–1418. doi: 10.1136/bjsports-2016-097352.
- Shiri R., Karppinen J., Leino-Arjas P., Solovieva S., Viikari-Juntura E. The association between obesity and low back pain: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2010;171(2):135–154. doi: 10.1093/aje/kwp356.
- Shiri R., Karppinen J., Leino-Arjas P., Solovieva S., Viikari-Juntura E. The association between smoking and low back pain: a meta-analysis. *Am J Med*. 2010;123(1):87e7–35. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.05.028.
- Shmagel A., Foley R., Ibrahim H. Epidemiology of chronic low back pain in US adults: data from the 2009–2010 National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(11):1688–1694. doi: 10.1002/acr.22890.
- Suleiman Z., Kolawole I., Okeyemi A. Fluoroscopic-guided sacroiliac, joint injections for treatment of chronic axial low back pain in a tertiary Hospital in Nigeria: a preliminary study. *Ghana Med J*. 2018;52(3):153–157. doi: 10.4314/gmj.v52i3.8.
- Traeger A.C., Buchbinder R., Elshaug A.G., Croft P.R., Maher C.G. Care for low back pain: can health systems deliver? *Bull World Health Organ*. 2019;97(6):423–433. doi: 10.2471/BLT.18.226050.
- Traeger A.C., Buchbinder R., Harris I.A., Clavisi O.M., Maher C.G. Avoid routinely prescribing medicines for non-specific low back pain. *Br J Sports Med*. 2019;53(3):196–199. doi: 10.1136/bjsports-2017-098614.
- Traeger A.C., Lee H., Hubscher M., Skinner I.W., Moseley G.L., Nicholas M.K. et al. Effect of intensive patient education vs placebo patient education on

- outcomes in patients with acute low back pain: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2019;76(2):161–169. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.3376.
35. Tuakli-Wosornu Y.A., Terry A., Boachie-Adjei K., Harrison J.R., Gribbin C.K., LaSalle E.E. et al. Lumbar intradiscal Platelet-Rich Plasma (PRP) injections: a prospective, double-blind randomized controlled study. *PMR.* 2016;8(1):1–10. doi: 10.1016/j.pmrj.2015.08.010.
 36. Valimahomed A.K., Haffey P.R., Urman R.D., Kaye A.D., Yong R.J. Regenerative techniques for neuraxial back pain: a systematic review. *Curr Pain Headache Rep.* 2019;23(3):20. doi: 10.1007/s11916-019-0758-0.
 37. Weeks W., Pike J., Donath J., Fiocco P., Justice B. Conservative spine care pathway implementation is associated with reduced health care expenditures in a controlled, before-after observational study. *J Gen Intern Med.* 2019;34(8):1381–1388. doi: 10.1007/s11606-019-04942-7.
 38. Weir S., Samnaliev M., Kuo T.C., Ni Choitir C., Tierney T.S., Cumming D. et al. The incidence and healthcare costs of persistent postoperative pain following lumbar spine surgery in the UK: a cohort study using the Clinical Practice Research Datalink (CPRD) and Hospital Episode Statistics (HES). *BMJ Open.* 2017;7(9):e017585. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017585.
 39. Zhang T., Liu Z., Liu Y., Zhao J., Liu D., Tian Q. Obesity as a risk factor for low back pain: a meta-analysis. *Clin Spine Surg.* 2018;31(1):22–27. doi: 10.1097/BSD.0000000000000468.
 40. Heneweer H., Vanhees L., Picavet H. Physical activity and low back pain: a U-shaped relation? *Pain.* 2009;143(1–2):21–25. doi: 10.1016/j.pain.2008.12.033.
 41. van Hecke O., Torrance N., Smith B.H. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br J Anaesth.* 2013;111(1):13–18. doi: 10.1093/bja/aet123.
 42. Dörner T.E., Muckenhuber J., Stronegger W.J., Rsky É., Gustorff B., Freidl W. The impact of socio-economic status on pain and the perception of disability due to pain. *Eur J Pain.* 2011;15(1):103–109. doi: 10.1016/j.ejpain.2010.05.013.
 43. Johannes C.B., Le T.K., Zhou X., Johnston J.A., Dworkin R.H. The prevalence of chronic pain in United States adults: results of an internet-based survey. *J Pain.* 2010;11(11):1230–1239. doi: 10.1016/j.jpain.2010.07.002.
 44. Leclerc A., Gourmelen J., Chastang J.F., Plouvier S., Schmidt C.O., Raspe H. et al. Back pain in the German adult population: prevalence, severity, and sociodemographic correlates in a multiregional survey. *Spine (Phila Pa 1976).* 2007;32(18):2005–2011. doi: 10.1097/BRS.0b013e318133fad8.
 45. Hoy D., March L., Brooks P., Blyth F., Woolf A., Bain C. et al. The global burden of low back pain: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):968–974. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204428.
 46. Van Wambeke P., Desomer A., Ailliet L., Berquin A., Demoulin C., Depreitere B. et al. Low back pain and radicular pain: assessment and management. *Good Clinical Practice (GCP).* Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2017. KCE Reports 287.D/2017/10.273/36. Available at: https://www.researchgate.net/publication/317012887_LOW_BACK_PAIN_AND_RADICULAR_PAIN_ASSESSMENT_AND_MANAGEMENT.
 47. Chenot J.F., Greitemann B., Kladny B., Petzke F., Pfingsten M., Schorr S.G. Non-specific low back pain. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(51–52):883–890. doi: 10.3238/arztebl.2017.0883.
 48. Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M., Forciea M.A. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. 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.
 49. Stockkendahl M.J., Kjaer P., Hartvigsen J., Kongsted A., Aaboe J., Andersen M. et al. National clinical guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset low back pain or lumbar radiculopathy. *Eur Spine J.* 2018;27(1):60–75. doi: 10.1007/s00586-017-5099-2.
 50. Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P., Maheu E., Rannou F., Branco J. et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis – From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(4S):3–11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010.
 51. Smith S.R., Deshpande B.R., Collins J.E., Katz J.N., Losina E. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016;24(6):962–972. doi: 10.1016/j.joca.2016.01.135.
 52. Gan T.J. Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(7):1715–1731. doi: 10.1185/03007995.2010.486301.
 53. McGettigan P., Henry D. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low, middle, and high income countries. *PLoS Med.* 2015;10(2):e1001388. doi: 10.1371/journal.pmed.1001388.
 54. Altman R., Bosch B., Brune K., Patrignani P., Young C. Advances in NSAID development: evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology. *Drugs.* 2015;75(8):859–877. doi: 10.1007/s40265-015-0392-z.
 55. Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р. Место Вольтарена в клинической практике: акцент на переносимость препарата. *Современная ревматология.* 2009;(1):78–85. Режим доступа: <https://mrj.ima-press.net/mrj/article/view/214/209>.
 56. Brunner M., Dehghanyar P., Seigfried B., Martin W., Menke G., Müller M. Favourable dermal penetration of diclofenac after administration to the skin using a novel spray gel formulation. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;60(5):573–577. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02484.x.
 57. Miyatake S., Ichihama H., Kondo E., Yasuda K. Randomized clinical comparisons of diclofenac concentration in the soft tissues and blood plasma between topical and oral applications. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67(1):125–129. doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03333.x.
 58. Brunner M., Davies D., Martin W., Leuratti C., Lackner E., Müller M. A new topical formulation enhances relative diclofenac bioavailability in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71(6):852–859. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.03914.x.
 59. Escibano E., Calpena A.C., Queralt J., Obach R., Domenech J. Assessment of diclofenac permeation with different formulations: anti-inflammatory study of a selected formula. *Eur Pharm Sci.* 2003;19(4):203–210. doi: 10.1016/S0928-0987(03)00103-9.
 60. Folzer E., Gonzalez D., Singh R., Derendorf H. Comparison of skin permeability for three diclofenac topical formulations: an in vitro study. *Pharmazie.* 2014;69(1):27–31. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24601219/>.
 61. Lane M.E. Skin penetration enhancers. *Int J Pharm.* 2013;447(1–2):12–21. doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.02.040.
 62. Marwah H., Garg T., Goyal A.K., Rath G. Permeation enhancer strategies in transdermal drug delivery. *Drug Deliv.* 2016;23(2):564–578. doi: 10.3109/10717544.2014.935532.
 63. Nivsarkar M., Maroo S.H., Patel K.R., Patel D.D. Evaluation of skin penetration of diclofenac from a novel topical non aqueous solution: a comparative bioavailability study. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(12):FC11–13. doi: 10.7860/JCDR/2015/15690.6956.
 64. Vitorino C., Sousa J., Pais A. Overcoming the skin permeation barrier: challenges and opportunities. *Curr Pharm Des.* 2015;21(20):2698–2712. doi: 10.2174/1381612821666150428124053.
 65. Derry S., Conaghan P., Da Silva J.A.R., Wiffen P.J., Moore R.A. Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(4):CD007400. doi: 10.1002/14651858.CD007400.pub3.
 66. McCarthy D. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastrointestinal toxicity: definitions and epidemiology. *Am J Med.* 1998;105(5A):35–95. doi: 10.1016/s0002-9343(98)00274-5.
 67. Kienzler J.L., Gold M., Nollevaux F. Systemic bioavailability of topical diclofenac sodium gel 1% versus oral diclofenac sodium in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2010;50(1):50–61. doi: 10.1177/0091270009336234.
 68. Barthel H.R., Haselwood D., Longley S. 3rd, Gold M.S., Altman R.D. Randomized controlled trial of diclofenac sodium gel in knee osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2009;39(3):203–212. doi: 10.1016/j.semarthrit.2009.09.002.
 69. Galer B.S. A comparative subjective assessment study of PENNSAID(R) and Voltaren Gel(R), two topical formulations of diclofenac sodium. *Pain Pract.* 2011;11(3):252–260. doi: 10.1111/j.1533-2500.2010.00420.x.
 70. Sintov A.C., Botner S. Transdermal drug delivery using microemulsion and aqueous systems: influence of skin storage conditions on the in vitro permeability of diclofenac from aqueous vehicle systems. *Int J Pharm.* 2006;311(12):55–62. doi: 10.1016/j.ijpharm.2005.12.019.
 71. Riess W., Schmid K., Botta L., Kobayashi K., Moppert J., Schneider W. et al. The percutaneous absorption of diclofenac. *Arzneimittelforschung.* 1986;36(7):1092–1096. (In German) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3768079>.
 72. Имамединова Г.Р., Иголкина Е.В. Топические формы диклофенака в лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата. *Медицинский совет.* 2018;(12):98–104. doi: 10.21518/2079-701X-2018-12-98-104.
 73. Бадюкин В.В. Значение локальной терапии НПВП в клинической практике. *Врач.* 2012;(4):81–85. Режим доступа: <https://dlib.eastview.com/browse/doc/26881188?enc=eng>.
 74. Bussin E., Cairns B., Bovard J., Scott A. Randomised controlled trial evaluating the short-term analgesic effect of topical diclofenac on chronic Achilles tendon pain: a pilot study. *BMJ Open.* 2017;7(4):e015126. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015126.
 75. Derry S., Wiffen P., Kalso E., Bell R., Aldington D., Phillips T. et al. Affiliations expand. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults – an over view of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5(5):CD008609. doi: 10.1002/14651858.CD008609.pub2.
 76. McCarberg B., D'Arcy Y. Options in topical therapies in the management of patients with acute pain. *Postgrad Med.* 2013;125(4S):19–24. doi: 10.1080/00325481.2013.1110567011.

References

- Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. *Lancet*. 2016;388(10053):1545–1602. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
- Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. GBD 2016 DALYs and HALE Collaborators. *Lancet*. 2017;390(10100):1260–1344. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32130-X.
- Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. *Lancet*. 2017;390(10100):1211–1259. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
- Hoy D, Bain C, Williams G, March L, Brooks P, Blyth F. et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2028–2037. doi: 10.1002/art.34347.
- Jordan K.P., Kadam U.T., Hayward R., Porcheret M., Young C., Croft P. Annual consultation prevalence of regional musculoskeletal problems in primary care: an observational study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:144. doi: 10.1186/1471-2474-11-144.
- Dieleman J.L., Baral R., Birger M., Bui A.L., Bulchis A., Chapin A. et al. US spending on personal health care and public health, 1996–2013. *JAMA*. 2016;316(24):2627–2646. doi: 10.1001/jama.2016.16885.
- Lambeck L.C., van Tulder M.W., Swinkels I.C., Koppes L.L., Anema J.R., van Mechelen W. The trend in total cost of back pain in The Netherlands in the period 2002 to 2007. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011;36:1050–1058. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181e70488.
- Dieleman J.L., Cao J., Chapin A., Chen C., Li Z., Liu A. et al. US Health care spending by payer and health condition, 1996–2016. *JAMA*. 2020;323(9):863–884. doi: 10.1001/jama.2020.0734.
- Kukushkin M.L. Back pain: targets for pathogenetic therapy. *RMZh = RMJ*. 2011;(30):1862. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Boly_v_spine_misheni_dlya_patogeneticheskoy_terapii.
- Kurushina M.L., Barulin A.E. Current aspects of back pain treatment. *RMZh = RMJ*. 2012;(10):528. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Sovremennyye_aspekty_lecheniya_boly_v_spine.
- Barinov A.N. Segmental mechanisms of muscle spasm, spasticity, and pain chronification. *Vrach = The Doctor*. 2012;(5). (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/695>.
- van Tulder M., Becker A., Bekkering T., Breen A., del Real M.T.G., Hutchinson A. et al. Chapter 3 European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2006;15(2S):169–191. doi: 10.1007/s00586-006-1071-2.
- Fischbein R., McCormick K., Selius B.A., Labuda Schrop S., Hewit M., Baughman K., Meeker J. The assessment and treatment of back and neck pain: an initial investigation in a primary care practice-based research network. *Prim Heal Care Res Dev*. 2015;16(5):461–469. doi: 10.1017/S1463423614000504.
- Gatchel R.J., Peng Y.B., Peters M.L., Fuchs P.N., Turk D.C. The biopsychosocial approach to chronic pain: Scientific advances and future directions. *Psychol Bull*. 2007;133(4):581–624. doi: 10.1037/0033-2909.133.4.581.
- Casser H.R., Seddigh S., Rauschmann M. Acute Lumbar Back Pain. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(13):223–234. doi: 10.3238/arztebl.2016.0223.
- Maier C., Underwood M., Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet*. 2017;389(10070):736–747. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30970-9.
- Hoy D, Brooks P, Blyth F, Buchbinder R. The Epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(6):769–781. doi: 10.1016/j.berh.2010.10.002.
- Fejer R., Leboeuf-Yde C. Does back and neck pain become more common as you get older? A systematic literature review. *Chiropr Man Therap*. 2012;20(1):24. doi: 10.1186/2045-709x-20-24.
- Deyo R.A., Weinstein J.N. Low back pain. *N Engl J Med*. 2001;344(5):363–370. doi: 10.1056/NEJM200102013440508.
- Koes B.W., van Tulder M.W., Thomcaas S. Diagnosis and treatment of low back pain. *BMJ*. 2006;332(7555):1430–1434. doi: 10.1136/bmj.332.7555.1430.
- Nijis J., Apeldoorn A., Hallegraeff H., Clark J., Smeets R., Malfliet A. et al. Low back pain: guidelines for the clinical classification of predominant neuropathic, nociceptive, or central sensitization pain. *Pain Physician*. 2015;18(3):E333–346. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26000680>.
- Zehra U., Bow C., Lotz J.C., Williams F.M.K. Structural vertebral endplate nomenclature and etiology: a study by the ISSLS Spinal Phenotype Focus Group. *Eur Spine J*. 2018;27(1):2–12. doi: 10.1007/s00586-017-5292-3.
- Iakhno N.N. (ed.). *Pain: guide for doctors and students*. Moscow: MEDpress-inform; 2009. 304 p. (In Russ.) Available at: <http://kazangmu.ru/files/hospther/Bol.PDF>.
- Waddell G., Burton A.K. Occupational health guidelines for the management of low back pain at work: evidence review. *Occup Med (Lond)*. 2001;51(2):124–135. doi: 10.1093/occmed/51.2.124.
- Airaksinen O., Brox J.I., Cedraschi C., Hildebrandt J., Klaber-Moffett J., Kovacs F. et al. Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J*. 2006;15(2S):192–300. doi: 10.1007/s00586-006-1072-1.
- Waddell G., Hancock M.J., Kongsted A., Louw Q., Ferreira M.L., Genevay S. et al. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet*. 2018;391(10137):2356–2367. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30480-X.
- Shiri R., Falah-Hassani K. Does leisure time physical activity protect against low back pain? Systematic review and meta-analysis of 36 prospective cohort studies. *Br J Sports Med*. 2017;51(19):1410–1418. doi: 10.1136/bjsports-2016-097352.
- Shiri R., Karppinen J., Leino-Arjas P., Solovieva S., Viikari-Juntura E. The association between obesity and low back pain: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2010;171(2):135–154. doi: 10.1093/aje/kwp356.
- Shiri R., Karppinen J., Leino-Arjas P., Solovieva S., Viikari-Juntura E. The association between smoking and low back pain: a meta-analysis. *Am J Med*. 2010;123(1):87e7–35. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.05.028.
- Shmagel A., Foley R., Ibrahim H. Epidemiology of chronic low back pain in US adults: data from the 2009–2010 National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(11):1688–1694. doi: 10.1002/acr.22890.
- Suleiman Z., Kolawole I., Okeyemi A. Fluoroscopic-guided sacroiliac, joint injections for treatment of chronic axial low back pain in a tertiary Hospital in Nigeria: a preliminary study. *Ghana Med J*. 2018;52(3):153–157. doi: 10.4314/gmj.v52i3.8.
- Traeger A.C., Buchbinder R., Elshaug A.G., Croft P.R., Maher C.G. Care for low back pain: can health systems deliver? *Bull World Health Organ*. 2019;97(6):423–433. doi: 10.2471/BLT.18.226050.
- Traeger A.C., Buchbinder R., Harris I.A., Clavisi O.M., Maher C.G. Avoid routinely prescribing medicines for non-specific low back pain. *Br J Sports Med*. 2019;53(3):196–199. doi: 10.1136/bjsports-2017-098614.
- Traeger A.C., Lee H., Hubscher M., Skinner I.W., Moseley G.L., Nicholas M.K. et al. Effect of intensive patient education vs placebo patient education on outcomes in patients with acute low back pain: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2019;76(2):161–169. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.3376.
- Tuakli-Wosornu Y.A., Terry A., Boachie-Adjei K., Harrison J.R., Gribbin C.K., LaSalle E.E. et al. Lumbar intradiscal Platelet-Rich Plasma (PRP) injections: a prospective, double-blind randomized controlled study. *PMR*. 2016;8(1):1–10. doi: 10.1016/j.pmrj.2015.08.010.
- Valimahomed A.K., Haffey P.R., Urman R.D., Kaye A.D., Yong R.J. Regenerative techniques for neuraxial back pain: a systematic review. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23(3):20. doi: 10.1007/s11916-019-0758-0.
- Weeks W., Pike J., Donath J., Fiocco P., Justice B. Conservative spine care pathway implementation is associated with reduced health care expenditures in a controlled, before-after observational study. *J Gen Intern Med*. 2019;34(8):1381–1388. doi: 10.1007/s11606-019-04942-7.
- Weir S., Samnaliev M., Kuo T.C., Ni Choitir C., Tierney T.S., Cumming D. et al. The incidence and healthcare costs of persistent postoperative pain following lumbar spine surgery in the UK: a cohort study using the Clinical Practice Research Datalink (CPRD) and Hospital Episode Statistics (HES). *BMJ Open*. 2017;7(9):e017585. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017585.
- Zhang T., Liu Z., Liu Y., Zhao J., Liu D., Tian Q. Obesity as a risk factor for low back pain: a meta-analysis. *Clin Spine Surg*. 2018;31(1):22–27. doi: 10.1097/BSD.0000000000000468.
- Heneweel H., Vanhees L., Picavet H. Physical activity and low back pain: a U-shaped relation? *Pain*. 2009;143(1–2):21–25. doi: 10.1016/j.pain.2008.12.033.
- van Hecke O., Torrance N., Smith B.H. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br J Anaesth*. 2013;111(1):13–18. doi: 10.1093/bja/aet123.
- Dorner T.E., Muckenhuber J., Stronegger W.J., Rsky E., Gustorff B., Freidl W. The impact of socio-economic status on pain and the perception of disability due to pain. *Eur J Pain*. 2011;15(1):103–109. doi: 10.1016/j.ejpain.2010.05.013.
- Johannes C.B., Le T.K., Zhou X., Johnston J.A., Dworkin R.H. The prevalence of chronic pain in United States adults: results of an internet-based survey. *J Pain*. 2010;11(11):1230–1239. doi: 10.1016/j.jpain.2010.07.002.
- Leclerc A., Gourmelen J., Chastang J.F., Plouvier S., Schmidt C.O., Raspe H. et al. Back pain in the German adult population: prevalence, severity, and sociodemographic correlates in a multiregional survey. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007;32(18):2005–2011. doi: 10.1097/BRS.0b013e318133fad8.

45. Hoy D., March L., Brooks P., Blyth F., Woolf A., Bain C. et al. The global burden of low back pain: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):968–974. doi: 10.1136/annrheum-dis-2013-204428.
46. Van Wambeke P., Desomer A., Ailliet L., Berquin A., Demoulin C., Depreitere B. et al. *Low back pain and radicular pain: assessment and management. Good Clinical Practice (GCP).* Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2017. KCE Reports 287. D/2017/10.273/36. Available at: https://www.researchgate.net/publication/317012887_LOW_BACK_PAIN_AND_RADICULAR_PAIN_ASSESSMENT_AND_MANAGEMENT.
47. Chenot J.F., Greitemann B., Kladny B., Petzke F., Pfingsten M., Schorr S.G. Non-specific low back pain. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(51–52):883–890. doi: 10.3238/arztebl.2017.0883.
48. Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M., Forciea M.A. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. 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.
49. Stochkendahl M.J., Kjaer P., Hartvigsen J., Kongsted A., Aaboe J., Andersen M. et al. National clinical guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset low back pain or lumbar radiculopathy. *Eur Spine J.* 2018;27(1):60–75. doi: 10.1007/s00586-017-5099-2.
50. Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P., Maheu E., Rannou F., Branco J. et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis – From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(4S):3–11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010.
51. Smith S.R., Deshpande B.R., Collins J.E., Katz J.N., Losina E. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016;24(6):962–972. doi: 10.1016/j.joca.2016.01.135.
52. Gan T.J. Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(7):1715–1731. doi: 10.1185/03007995.2010.486301.
53. McGettigan P., Henry D. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low, middle, and high income countries. *PLoS Med.* 2013;10(2):e1001388. doi: 10.1371/journal.pmed.1001388.
54. Altman R., Bosch B., Brune K., Patrignani P., Young C. Advances in NSAID development: evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology. *Drugs.* 2015;75(8):859–877. doi: 10.1007/s40265-015-0392-z.
55. Chichasova N.V., Imametdinova G.R. Place of Voltaren in clinical practice: emphasis on its tolerability. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology.* 2009;1(7):78–85. (In Russ.) Available at: <https://mrj.ima-press.net/mrj/article/view/214/209>.
56. Brunner M., Dehghanyar P., Seigfried B., Martin W., Menke G., Müller M. Favourable dermal penetration of diclofenac after administration to the skin using a novel spray gel formulation. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;60(5):573–577. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02484.x.
57. Miyatake S., Ichiyama H., Kondo E., Yasuda K. Randomized clinical comparisons of diclofenac concentration in the soft tissues and blood plasma between topical and oral applications. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67(1):125–129. doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03333.x.
58. Brunner M., Davies D., Martin W., Leuratti C., Lackner E., Müller M. A new topical formulation enhances relative diclofenac bioavailability in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71(6):852–859. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.03914.x.
59. Escribano E., Calpena A.C., Queralt J., Obach R., Domenech J. Assessment of diclofenac permeation with different formulations: anti-inflammatory study of a selected formula. *Eur Pharm Sci.* 2003;19(4):203–210. doi: 10.1016/S0928-0987(03)00103-9.
60. Folzer E., Gonzalez D., Singh R., Derendorf H. Comparison of skin permeability for three diclofenac topical formulations: an in vitro study. *Pharmazie.* 2014;69(1):27–31. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24601219/>.
61. Lane M.E. Skin penetration enhancers. *Int J Pharm.* 2013;447(1–2):12–21. doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.02.040.
62. Marwah H., Garg T., Goyal A.K., Rath G. Permeation enhancer strategies in transdermal drug delivery. *Drug Deliv.* 2016;23(2):564–578. doi: 10.3109/10717544.2014.935532.
63. Nivsarkar M., Maroo S.H., Patel K.R., Patel D.D. Evaluation of skin penetration of diclofenac from a novel topical non aqueous solution: a comparative bioavailability study. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(12):FC11–13. doi: 10.7860/JCDR/2015/15690.6956.
64. Vitorino C., Sousa J., Pais A. Overcoming the skin permeation barrier: challenges and opportunities. *Curr Pharm Des.* 2015;21(20):2698–2712. doi: 10.2174/1381612821666150428124053.
65. Derry S., Conaghan P., Da Silva J.A.R., Wiffen P.J., Moore R.A. Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(4):CD007400. doi: 10.1002/14651858.CD007400.pub3.
66. McCarthy D. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastrointestinal toxicity: definitions and epidemiology. *Am J Med.* 1998;105(5A):35–95. doi: 10.1016/S0002-9343(98)00274-5.
67. Kienzler J.L., Gold M., Nollevaux F. Systemic bioavailability of topical diclofenac sodium gel 1% versus oral diclofenac sodium in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2010;50(1):50–61. doi: 10.1177/0091270009336234.
68. Barthel H.R., Haselwood D., Longley S. 3rd, Gold M.S., Altman R.D. Randomized controlled trial of diclofenac sodium gel in knee osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2009;39(3):203–212. doi: 10.1016/j.semarthrit.2009.09.002.
69. Galer B.S. A comparative subjective assessment study of PENNSAID(R) and Voltaren Gel(R), two topical formulations of diclofenac sodium. *Pain Pract.* 2011;11(3):252–260. doi: 10.1111/j.1533-2500.2010.00420.x.
70. Sintov A.C., Botner S. Transdermal drug delivery using microemulsion and aqueous systems: influence of skin storage conditions on the in vitro permeability of diclofenac from aqueous vehicle systems. *Int J Pharm.* 2006;311(12):55–62. doi: 10.1016/j.ijpharm.2005.12.019.
71. Riess W., Schmid K., Botta L., Kobayashi K., Moppert J., Schneider W. et al. The percutaneous absorption of diclofenac. *Arzneimittelforschung.* 1986;36(7):1092–1096. (In German). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3768079>.
72. Imametdinova G.R., Igolkina E.V. Topical diclofenac for the treatment of the musculoskeletal diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;12(98):98–104. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-12-98-104.
73. Badokin V.V. The importance of topical NSAID therapy in clinical practice. *Vrach = The Doctor.* 2012;4(4):81–85. (In Russ.) Available at: <https://dlib.eastview.com/browse/doc/26881188?enc=eng>.
74. Bussin E., Cairns B., Bovard J., Scott A. Randomised controlled trial evaluating the short-term analgesic effect of topical diclofenac on chronic Achilles tendon pain: a pilot study. *BMJ Open.* 2017;7(4):e015126. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015126.
75. Derry S., Wiffen P., Kalso E., Bell R., Aldington D., Phillips T. et al. Affiliations expand. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults – an over view of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5(5):CD008609. doi: 10.1002/14651858.CD008609.pub2.
76. McCarberg B., D'Arcy Y. Options in topical therapies in the management of patients with acute pain. *Postgrad Med.* 2013;125(4S):19–24. doi: 10.1080/00325481.2013.1110567011.

Информация об авторе:

Пизова Наталия Вячеславовна, д.м.н., профессор, кафедра нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, Ярославский государственный медицинский университет, 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; e-mail: pizova@yandex.ru

Information about the author:

Nataliya V. Pizova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsiionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; e-mail: pizova@yandex.ru

Ведение пациента с болевой формой диабетической полиневропатии: описание клинического случая

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 (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Диабетическая полиневропатия – самое распространенное неврологическое осложнение сахарного диабета, развивается примерно у половины пациентов с СД. Своевременная диагностика и лечение ДПН позволяют предупредить такие серьезные осложнения, как потеря чувствительности в конечностях, сильная боль в течение дня и ночи, изъязвление и нагноение стопы, ампутация пальцев или стопы, инвалидность и даже смерть. В лечении ДПН наиболее эффективен комбинированный подход, который включает контроль уровня гликемии, диету, оптимальную сахароснижающую терапию, коррекцию сердечно-сосудистых заболеваний, образовательные беседы с пациентом, психологическую поддержку в виде консультаций психолога или психотерапии, а также адекватную патогенетическую и симптоматическую фармакотерапию ДПН. Подробно описан клинический пример ведения пациента с СД2, ДПН и сердечно-сосудистыми заболеваниями. В лечении пациента применялся междисциплинарный подход, включающий использование лекарственных и нелекарственных методов терапии. Была проведена коррекция фармакотерапии СД, назначена лекарственная терапия сердечно-сосудистых заболеваний. Патогенетическая терапия ДПН остается весьма дискуссионным вопросом. Среди препаратов, влияющих на патогенетические механизмы ДПН, рассматриваются витамины группы В и альфа-липоевая кислота. В представленном клиническом примере в качестве патогенетической терапии ДПН пациенту был назначен комбинированный препарат, содержащий витамины В1, В6 и В12. Большое значение в лечении СД и ДПН придается информированию пациента о причинах и прогнозе болезни. У большинства пациентов с СД и ДПН наблюдаются психологические проблемы, симптомы тревоги и депрессии по поводу заболевания, катастрофизация имеющихся симптомов, низкая приверженность к лечению из-за чувства отчаяния и мыслей о неизлечимости заболевания. Ввиду перечисленных факторов в лечении пациентов с СД и ДПН оказываются эффективны психологические методы. В описанном клиническом примере использовался такой психологический метод, как когнитивно-поведенческая терапия. Применение КПТ позволило улучшить эмоциональное состояние пациента, повысить приверженность к приему лекарственных препаратов и к соблюдению рекомендаций по образу жизни. Положительный эффект в виде уменьшения выраженности невропатических и вегетативных симптомов ДПН наблюдался уже через 10 дней лечения. На 12-й нед. наблюдения отмечалось дальнейшее улучшение состояния пациента, повысилась трудоспособность.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полиневропатия, полинейропатия, лечение, фармакотерапия, междисциплинарный подход

Для цитирования: Головачева В.А., Головачева А.А. Ведение пациента с болевой формой диабетической полиневропатии: описание клинического случая. *Медицинский совет.* 2020;(21):78–83. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-78-83.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Management of patients with painful diabetic neuropathy: clinical case report

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

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

Abstract

Diabetic polyneuropathy is the most common neurological complication of diabetes mellitus (DM) and may affect about half of all patients with diabetes. Timely diagnosis and treatment of DPN can prevent such serious complications as limb numbness, severe pain during the day and night, foot ulceration and suppuration, amputation of the foot or toes, disability and even death. The combined approach to the treatment of DPN is the most effective and includes glycemic control, diet, optimal hypoglycemic therapy, management of cardiovascular diseases, educational conversations with patients, psychological support in the form of consultations with a psychologist or psychotherapy, and sufficient pathogenetic and symptomatic drug therapy of DPN. A clinical case of managing a patient with T2DM, DPN and cardiovascular diseases is described in detail. The interdisciplinary approach was used to treat the patient, which included the use of drug and non-drug therapies. The drug therapy of diabetes was adjusted, and medications to treat cardiovascular diseases were prescribed. Pathogenetic therapy of DPN remains a highly controversial issue. Among the drugs that affect the pathogenetic mechanisms of DPN, careful consideration was given to B vitamins and alpha lipoic acid. In the presented clinical case report, the patient was prescribed a combination drug containing vitamins B1, B6 and B12 as a pathogenetic therapy of DPN. A high priority in the treatment of DM and DPN is placed on raising awareness among patients about the causes and prognosis of the disease. Most patients with diabetes and DPN

have psychological problems, symptoms of anxiety and depression about the disease, catastrophization of existing symptoms, poor adherence to medication due to feelings of despair and thoughts of the disease as incurable. In view of above factors, psychological methods appear as effective in the treatment of patients with diabetes and DPN. The cognitive behavioural therapy was used in the described clinical case as a psychological method. The use of CBT improved the patient's emotional state, increased his adherence to medications and lifestyle recommendations. A positive effect in the form of decreased severity of neuropathic and autonomic symptoms of DPN was observed in as little as 10 days after treatment. At follow-up Week 12, the patient's condition continued to improve and his work capacity increased.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, polyneuropathy, treatment, drug therapy, interdisciplinary approach

For citation: V.A. Golovacheva, A.A. Golovacheva. Management of patients with painful diabetic neuropathy: clinical case report. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):78–83. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-78-83.

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

ВВЕДЕНИЕ

Невропатический синдром – осложнение сахарного диабета (СД), которое встречается примерно у $\frac{2}{3}$ пациентов [1]. Наиболее распространена диабетическая полиневропатия (ДПН), при которой повреждаются дистальные отделы периферических нервов. ДПН выявляется у половины пациентов с СД1 или СД2, и вероятность ее развития определяется продолжительностью СД и уровнем гипергликемии [2]. Серьезное осложнение ДПН – развитие «диабетической стопы» с образованием язв, присоединением инфекции, возможной ампутацией и смертью [3]. Половина пациентов с ДПН испытывает выраженную невропатическую боль, которая нарушает ночной сон, эмоциональное состояние и снижает качество жизни [4]. В связи с этим диагностика и своевременное, эффективное лечение ДПН позволяют не только повысить качество жизни пациента, но и потенциально увеличить продолжительность жизни.

ДПН обычно развивается медленно в течение нескольких месяцев или лет [5]. Для ДПН характерны чувствительные и легкие двигательные нарушения в дистальных отделах конечностей, которые чаще более выражены в ногах [6]. Чувствительные нарушения проявляются онемением, парестезиями, болями и гипестезией в дистальных отделах рук и ног. У пациентов может возникать ощущение жжения, стягивания, покалывания, прохождения электрического тока, ползания мурашек. При неврологическом обследовании вначале может выявляться только ослабление вибрационной чувствительности в стопах. По мере прогрессирования развивается полиневропатический тип расстройств чувствительности по типу «носков» и «перчаток», утрачиваются ахилловы и другие сухожильные и периостальные рефлексы. При ослаблении глубокой чувствительности развивается сенситивная атаксия. Двигательные нарушения наиболее часто выявляются в дистальных отделах конечностей в виде слабости сгибания и разгибания пальцев стоп, разведения пальцев рук. Периферические парезы могут прогрессировать и обнаруживаться в мышцах голени и предплечья, но они редко выявляются в проксимальных отделах конечностей.

Рекомендуется назначить инструментальные и лабораторные методы исследования, направленные на исключение других причин повреждения периферических

нервов: заболевания кишечника, гипотиреоза, алкоголизма, недостаточности витамина В12, инфекционных и системных воспалительных заболеваний. Для подтверждения диагноза «ДПН» проводится электронейромиография (ЭНМГ) [7, 8]. Повторные исследования позволяют в определенной степени судить о прогрессировании заболевания. При легких или субклинических проявлениях ДПН наиболее часто обнаруживается замедление скорости проведения по дистальным отделам периферических нервов, что указывает на преобладание демиелинизации. Некоторые нервы поражаются в большей степени. При клинически явных формах невропатии выявляются признаки как демиелинизации, так и аксональной дегенерации. По мере прогрессирования невропатии обычно отмечается преобладание аксональной дегенерации: значительное снижение амплитуды мышечного ответа и потенциала действия нерва и другие изменения при близкой к нормальной скорости проведения импульса в проксимальных отделах нерва.

ДПН может дебютировать с поражения тонких волокон, которое не выявляется при ЭНМГ [8]. В этом случае полезным оказывается проведение ортостатической пробы или количественного вегетативного тестирования (исследование функции вегетативных волокон), а также количественного сенсорного тестирования (исследование тонких волокон, проводящих болевую и температурную чувствительность) [2, 7]. К информативным методам ранней диагностики повреждения и утраты нервных волокон периферических нервов относятся исследование плотности интрадермальных нервных волокон, корнеальная конфокальная микроскопия [9, 10].

Патогенетическое лечение ДПН направлено на нормализацию уровня глюкозы в крови, а симптоматическое – на ослабление симптомов заболевания [7, 11]. Строгий контроль уровня глюкозы в крови снижает вероятность возникновения невропатии и других микроваскулярных нарушений, а также способствует регрессу симптомов уже развившейся невропатии. Изменения в образе жизни – соблюдение диеты, поддержание или достижение нормального веса, занятия лечебной гимнастикой, повседневная активность, прекращение курения – базовые принципы нелекарственного лечения сахарного диабета, предупреждения развития и прогрессирования его осложнений [11].

При ДПН целесообразно ношение специальной мягкой обуви для предупреждения повреждений кожи и изъязвлений, рекомендуется гигиенический уход за стопами [7]. При двигательных расстройствах большое значение имеет лечебная гимнастика в паретичных конечностях для предупреждения развития контрактур [11]. Если развивается туннельная невропатия срединного нерва, то рекомендуют наложение ортеза на ночь на область лучезапястного сустава и использование эргономичной клавиатуры при работе за компьютером. При отсутствии эффекта прибегают к хирургической декомпрессии нерва, при этом ЭНМГ-признаки повреждения двигательных волокон срединного нерва, гипотрофия тенара считаются абсолютными показаниями для оперативного лечения по североамериканским рекомендациям [12].

Уменьшение невропатической боли при ДПН может быть достигнуто применением противосудорожных средств (карбамазепин, габапентин, прегабалин) и антидепрессантов (амитриптилин, дулоксетин и др.), а также препаратов альфа-липоевой кислоты и витаминов группы В [7, 11, 13, 14]. Лечение ДПН с помощью альфа-липоевой кислоты и витаминов группы В широко распространено в клинической практике [13]. Добавление альфа-липоевой кислоты, витаминов группы В к стандартной терапии (контроль гликемии, диета, сахароснижающие препараты, образ жизни) снижает выраженность позитивных (боль, парестезии, аллодиния) и негативных (онемение, гипестезия) невропатических симптомов [15–20].

Приведем клинический пример ведения пациента с ДПН в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Сеченовского Университета.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Ф., 76 лет, предъявляет жалобы на потемнение кожи и отеки в стопах и голенях; эпизодические спонтанные режущие боли в стопах интенсивностью 4–7 баллов по ВАШ, преимущественно выраженные в пальцах и усиливающиеся в ночное время, возникновение режущей боли в ответ на тактильные раздражения (например, при проведении по коже стоп одеялом), ощущение сухости во рту, повышенную утомляемость.

Пациент не работает, пенсионер. Образование высшее техническое. Алкоголем не злоупотребляет. Длительное время курил, последние 5 лет не курит.

СД2 диагностирован в 64 года, когда впервые при диспансерном осмотре была выявлена гипергликемия натощак (8 ммоль/л). В течение 4 лет получал перорально сахароснижающие средства, но периодически нарушал диету, принимал алкоголь, нерегулярно контролировал уровень гликемии, повысил вес на 10 кг, вел малоподвижный образ жизни. Затем в связи с декомпенсацией СД был переведен на инсулинотерапию.

Впервые дискомфортные ощущения в ногах появились 2 года назад в виде эпизодических ощущений подергивания и онемения в пальцах стоп. Затем постепенно присоединились эпизодические режущие боли в

стопах, отечность голеней и стоп. За последние 3 мес. отмечает усиление болей в стопах, отеков голеней и стоп, изменение их цвета.

Страдает артериальной гипертензией (диагностирована в 60 лет), имеет экзогенно-конституциональное ожирение II степени. Наследственный анамнез отягощен по артериальной гипертензии, инфаркту миокарда.

На момент обращения в клинику получал антигипертензивную терапию (бисопролол 10 мг утром, амлодипин 5 мг утром), антиагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота 75 мг вечером), препарат инсулина короткого действия (12 ЕД перед завтраком, обедом и ужином), препарат инсулина длительного действия (16 ЕД утром, 14 ЕД на ночь).

Антигипертензивную терапию принимает непостоянно, в основном при эпизодах умеренной, давящей головной боли (по типу «каска»), повышении значений артериального давления до 160–170/90 мм рт. ст. Дневник самонаблюдения за артериальным давлением и пульсом не ведет. При редких измерениях значения артериального давления составляют от 130/80 до 170/90 мм рт. ст. Антиагрегантную терапию, препараты инсулина принимает постоянно в назначенных дозах. Значения гликированного гемоглобина (HbA1c) не контролирует. Уровень гликемии достигает 10 ммоль/л натощак.

При объективном осмотре определяется ожирение (вес 106 кг, рост 172 см, индекс массы тела 35,8 кг/м²), артериальное давление – 135/75 мм рт. ст., пульс 60 уд/мин, ритмичный, отеки, изменение цвета, сухость и обеднение волосяного покрова на коже стоп и голеней. При неврологическом осмотре выявлены симптом орального автоматизма (хоботковый рефлекс), отсутствие подошвенных и ахилловых рефлексов с двух сторон, снижение коленных рефлексов с двух сторон, ослабление болевой, температурной и вибрационной (до 6 баллов по градуированному камертону) чувствительности по полиневропатическому типу в ногах (по типу «высоких гольф»), феномен тактильной аллодинии в пальцах стоп и подошвенной поверхности, напряжение и болезненность при пальпации перикраниальных мышц. Когнитивные функции не изменены по данным краткой шкалы оценки психического статуса.

После изучения истории заболевания, проведения соматического и неврологического осмотра был составлен план дополнительного обследования пациента.

1. Исключение макроангиопатии как причины патологии в ногах (отеков, трофических нарушений, болей) на основании результатов ультразвукового исследования артерий и вен ног.
2. Выявление декомпенсации СД на основании значений гликемии, уровня HbA1c.
3. Определение наличия осложнений СД (диабетических микроангиопатий) – полиневропатии (с помощью ЭНМГ нервов ног), ретинопатии (с помощью офтальмологического исследования), нефропатии (с помощью определения белка в моче).
4. Оценка риска сердечно-сосудистых событий на основании уровня липидемии, состояния артерий шеи.

5. Исключение патологии щитовидной железы как причины отеков ног, артериальной гипертензии на основании результатов уровня гормонов щитовидной железы.
6. Определение функции печени и почек с помощью биохимического анализа крови.

По данным дуплексного сканирования исключена патология вен и артерий нижних конечностей. По результатам исследований крови подтверждена декомпенсация СД. Выявлены гипергликемия (8,23 ммоль/л), повышенное значение HbA1c (8,7% при целевых значениях < 8%). Подтверждено наличие осложнений СД – аксонально-демиелинизирующей ДПН, ретинопатии, нефропатии (микроальбуминурия – 50 мг/л при норме до 20 мг/л). Кроме СД, обнаружены такие сердечно-сосудистые факторы риска, как гиперлипидемия (ЛПНП = 2,4 ммоль/л при целевых значениях < 1,8 ммоль/л), атеросклероз артерий шеи, без стенозов (по данным дуплексного сканирования артерий шеи). Патологии щитовидной железы не обнаружено. Функции печени и почек не нарушены.

На основании данных анамнеза, осмотра и дополнительного исследования был поставлен клинический диагноз «Диабетическая дистальная симметричная сенсомоторная, автономная полиневропатия. Диабетическая ретинопатия, нефропатия. СД2».

Сочетанные заболевания: артериальная гипертензия 2-й степени, риск 4; экзогенно-конституциональное ожирение II степени; эпизодическая головная боль напряжения.

Учитывая декомпенсацию СД, выраженность болевого синдрома, соматическую отягощенность и низкую приверженность пациента к терапии, было проведено лечение по междисциплинарной программе, которое проводилось в условиях стационара в течение 10 дней и включало оптимизацию фармакотерапии, образовательные беседы, сессии когнитивно-поведенческой терапии, занятия по лечебной гимнастике. В лечении пациента участвовали невролог, эндокринолог, терапевт и физиотерапевт.

Оценка эффективности лечения проводилась по нескольким параметрам:

- 1) уменьшение интенсивности боли на 30% и более,
- 2) снижение выраженности позитивных невропатических симптомов (боль, жжение, парестезии, онемение) по результатам шкалы TSS (общая шкала неврологических симптомов),
- 3) снижение выраженности негативных невропатических симптомов (снижение мышечной силы, сухожильных рефлексов и чувствительности) по результатам шкалы NIS LL (шкала невропатических нарушений в нижних конечностях),
- 4) уменьшение симптомов астении по шкале MFI-20 (субъективная шкала оценки астении).

Оптимизация фармакотерапии заключалась в подборе препарата для лечения боли, корректировке инсулинотерапии и антигипертензивной терапии. В течение 10 дней пациент получал внутримышечные инъекции препаратом, содержащим комплекс витаминов группы В:

тиамина, пиридоксина, цианокобаламина. Внутримышечная инъекция проводилась один раз в день, в одной дозе препарата содержалось 100 мг тиамина гидрохлорида, 100 мг пиридоксина гидрохлорида, 1 мг цианокобаламина, 20 мг лидокаина. Была назначена новая инсулинотерапия – препарат короткого действия 16 ЕД утром, 14 ЕД на ночь, препарат длительного действия по 12 ЕД п/з, п/о, п/у. Проводилось наблюдение за уровнем гликемии в течение дня. Ведение дневника по артериальному давлению и пульсу показало, что постоянный прием ранее назначенной антигипертензивной терапии эффективен и адаптирует пациента к значениям 130–140/80 мм рт. ст. Антиагрегантная терапия прежняя.

По данным истории болезни у пациента наблюдается низкая приверженность к лечению. У пациента есть ряд негативных представлений о своем состоянии и бесперспективности лечения: «предупредить осложнения СД невозможно», «инвалидности не избежать», «СД ограничивает в личной и социальной жизни». Перечисленные представления объясняют его низкую приверженность к лечению и требуют обязательной коррекции.

Ввиду того, что пациент социально благополучен, имеет высшее образование и не имеет когнитивных нарушений, весьма перспективно применение методов, которые изменят представления пациента о его состоянии и мотивируют к соблюдению медицинских рекомендаций. К данным методам относятся образовательная программа (с участием близких пациента) и когнитивно-поведенческая терапия. Образовательная программа проводилась в форме 4 индивидуальных образовательных бесед. Две образовательные беседы были посвящены СД, образу жизни, навыкам коррекции уровня гликемии, уходу за кожей ног. Другие две образовательные беседы были посвящены болевой ДПН и эпизодической головной боли напряжения. Были разъяснены правила приема антигипертензивной терапии – ежедневно, в назначенных дозах, в независимости от головной боли напряжения. С пациентом была проведена психотерапия – две сессии когнитивно-поведенческой терапии, направленные на изменения в образе жизни (соблюдение диеты, регулярный самоконтроль за уровнем гликемии, значениями артериального давления и повышение физической активности). Проведены занятия по лечебной гимнастике, показан комплекс упражнений, рекомендовано их выполнение по 20 мин в день.

На 10-й день лечения в клинике была отмечена положительная динамика в виде снижения выраженности невропатических и вегетативных симптомов: уменьшения интенсивности боли в стопах до 2–3 баллов по ВАШ (при этом боли стали тянущего характера), значимого уменьшения отеков голеней и стоп, улучшения состояния кожных покровов голеней и стоп – уменьшения выраженности трофических изменений.

После выписки из клиники наблюдение за пациентом проводилось в течение 12 нед. Пациент соблюдал рекомендации по питанию, контролировал уровень гликемии, продолжал выполнять упражнения по лечебной гимнастике, совершал ежедневные пешие прогулки по 60 мин,

встречал внука после школы, постоянно принимал назначенную фармакотерапию, включая карбамазепин 400 мг в день. Супруга пациента наблюдала за выполнением рекомендаций. К 12-й нед. наблюдения болей и отеков в ногах не наблюдалось, повысилась трудоспособность, масса тела уменьшилась на 6 кг. Эффективность проведенного лечения также была подтверждена уменьшением выраженности позитивных невропатических и астенических симптомов по результатам шкал TSS (с 8,32 до 2,66 балла), NIS LL (с 14 до 12 баллов).

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном клиническом случае продемонстрирована эффективность комбинированного подхода, включающего применение оптимальной фармакотерапии, образовательных бесед, когнитивно-поведенческой терапии и лечебной гимнастики. Благодаря эффективной коррекции уровня гликемии, артериального давления, снижению массы тела, повышению физической активности, применению препаратов с витаминами группы В было достигнуто улучшение физического и психологического состояния пациента, при этом регресс невропатической боли был достигнут на фоне приема небольшой дозы карбамазепина (400 мг в день).

Известно, что контроль уровня гликемии (с помощью сахароснижающей терапии, диеты, нормализации массы тела) – самый эффективный способ профилактики появления и прогрессирования клинических проявлений полиневропатии. Однако регулярный контроль уровня гликемии невозможен без мотивации пациента к лечению. Многие пациенты полагают, что осложнения СД, инвалидность и преждевременная смерть неизбежны и нет смысла регулярно принимать лекарственные препараты. У наблюдаемого пациента отмечалась недостаточная приверженность к лечению, сниженная мотивация к соблюдению медицинских рекомендаций, неправильные представления о СД и боли. В лечении СД и хронической боли когнитивно-поведенческая терапия – эффективный психологический метод, который помогает пациентам принять болезнь без формирования психологических и психических проблем и следовать рекомендациям врача

в отношении образа жизни. С помощью когнитивно-поведенческой терапии нам удалось изменить негативные представления пациента о своем состоянии и мотивировать на лечение, изменения в образе жизни и поддержание повседневной активности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДПН – распространенное осложнение СД, которое может приводить к таким серьезным последствиям, как потеря чувствительности, сильная боль, изъязвление и нагноение стопы, ампутация пальцев или стопы, инвалидность и даже смерть. Знание принципов диагностики ДПН позволяет своевременно ее выявлять. Лечение ДПН направлено на патогенетические механизмы повреждения нервных волокон и микроциркуляторного русла и на облегчение симптомов. Контроль уровня гликемии, диета, сахароснижающая терапия, коррекция сердечно-сосудистых факторов риска, здоровый образ жизни – основа лечения пациентов с СД и ДПН. В качестве фармакотерапии ДПН могут назначаться витамины группы В и альфа-липоевая кислота (для улучшения метаболизма в периферических нервах), а также противоэпилептические препараты или антиконвульсанты (для облегчения невропатической боли). Как показывают результаты исследований и практического опыта ведения пациентов, наиболее эффективен комбинированный подход, включающий перечисленные методы лечения и психологическую поддержку пациента. В статье был подробно описан эффективный терапевтический подход к пациенту с ДПН, который включал оптимальную фармакотерапию СД (инсулинотерапию) и фармакотерапию ДПН (витамины группы В, карбамазепин), лекарственную и нелекарственную коррекцию сердечно-сосудистых заболеваний, лечебную гимнастику, образовательные беседы с пациентом и когнитивно-поведенческую терапию. Применение образовательных бесед и психологического метода позволило повысить приверженность пациента к лечению и сохранить достигнутый терапевтический эффект.



Поступила / Received 02.12.2020

Поступила после рецензирования / Revised 16.12.2020

Принята в печать / Accepted 16.12.2020

Список литературы

1. Dyck PJ., Kratz K.M., Karnes J.L., Litchy W.J., Klein R., Pach J.M. et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993;43:817–824. doi: 10.1212/WNL.43.4.817.
2. Albers J.W., Pop-Busui R. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14(8):473. doi: 10.1007/s11910-014-0473-5.
3. Armstrong D.G., Boulton A.J.M., Bus S.A. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2367–2375. doi: 10.1056/NEJMr1615439.
4. Sadosky A., Mardekian J., Parsons B., Hopps M., Bienen E.J., Markman J. Healthcare utilization and costs in diabetes relative to the clinical spectrum of painful diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2015;29(2):212–217. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.10.013.
5. Ziegler D. Current Concepts in the Management of Diabetic Polyneuropathy. *Current Diabetes Reviews*. 2011;7:208–220. doi: 10.2174/157339911795843113.
6. Pop-Busui R., Boulton A.J., Feldman E.L., Bril V., Freeman R., Malik R.A. et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136–154. doi: 10.2337/dc16-2042.
7. 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 on behalf of the Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2285–2293. doi: 10.2337/dc10-1303.
8. Yang H., Sloan G., Ye Y., Wang S., Duan B., Tesfaye S., Gao L. New Perspective in Diabetic Neuropathy: From the Periphery to the Brain, a Call for Early Detection, and Precision Medicine. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;10:929. doi: 10.3389/fendo.2019.00929.
9. Lauria G., Hsieh S.T., Johansson O., Kennedy W.R., Leger J.M., Mellgren S.I. et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol*. 2010;17(7):903–912. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03023.x.

10. Ahmed A., Bril V., Orszag A., Paulson J., Yeung E., Ngo M. et al. Detection of diabetic sensorimotor polyneuropathy by corneal confocal microscopy in type 1 diabetes: a concurrent validity study. *Diabetes Care*. 2012;35(4):821–828. doi: 10.2337/dc11-1396.
11. Tesfaye S., Vileikyte L., Rayman G., Sindrup S.H., Perkins B.A., Baconja M. et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(7):629–638. doi: 10.1002/dmrr.1225.
12. Keith M.W., Masear V., Chung K.C., Amadio P.C., Andary M., Barth R.W. et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: The treatment of carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92(1):218–219. doi: 10.2106/JBJS.I.00642.
13. Строков И.А., Фокина А.С., Строков К.И., Дроконова О.О. Современные принципы диагностики и лечения диабетической полинейропатии. *Медицинский совет*. 2014;(5):38–43. doi: 10.21518/2079-701X-2014-5-38-43.
14. Строков И.А., Головачева В.А., Бранд П.Я. Прегабалин в лечении болевых синдромов. *Медицинский совет*. 2013;(4):69–73. doi: 10.21518/2079-701X-2013-4-69-73.
15. Agathos E., Tentolouris A., Eleftheriadou I., Katsaouni P., Nemtzas I., Petrou A. et al. Effect of alpha-lipoic acid on symptoms and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy. *J Int Med Res*. 2018;46(5):1779–1790. doi: 10.1177/0300060518756540.
16. Calabek B., Callaghan B., Feldman E.L. Therapy for diabetic neuropathy: an overview. *Handb Clin Neurol*. 2014;126:317–333. doi: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00022-9.
17. Boulton A.J., Kempner P., Ametov A., Ziegler D. Whither pathogenetic treatments for diabetic polyneuropathy? *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29(5):327–333. doi: 10.1002/dmrr.2397.
18. Головачева В.А. Ранняя диагностика и лечение диабетической и алкогольной полинейропатии в амбулаторной практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(6):96–103. doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-96-103.
19. Головачева В.А., Строков И.А. Диабетическая полинейропатия: диагностика, профилактика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):113–118. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-113-118.
20. Парфенов В.А., Головачева В.А., Фадеев В.В., Воловик А.Ю., Головачева А.А. Оптимизация ведения пациентов с диабетической полинейропатией с помощью междисциплинарного подхода. *Медицинский совет*. 2017;(15):71–79. doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-71-79.

References

1. Dyck PJ., Kratz K.M., Karnes J.L., Litchy W.J., Klein R., Pach J.M. et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993;43:817–824. doi: 10.1212/WNL.43.4.817.
2. Albers J.W., Pop-Busui R. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14(8):473. doi: 10.1007/s11910-014-0473-5.
3. Armstrong D.G., Boulton A.J.M., Bus S.A. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2367–2375. doi: 10.1056/NEJMr1615439.
4. Sadosky A., Mardekian J., Parsons B., Hopps M., Bienen E.J., Markman J. Healthcare utilization and costs in diabetes relative to the clinical spectrum of painful diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2015;29(2):212–217. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.10.013.
5. Ziegler D. Current Concepts in the Management of Diabetic Polyneuropathy. *Current Diabetes Reviews*. 2011;7:208–220. doi: 10.2174/157339911795843113.
6. Pop-Busui R., Boulton A.J., Feldman E.L., Bril V., Freeman R., Malik R.A. et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136–154. doi: 10.2337/dc16-2042.
7. 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 on behalf of the Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2285–2293. doi: 10.2337/dc10-1303.
8. Yang H., Sloan G., Ye Y., Wang S., Duan B., Tesfaye S., Gao L. New Perspective in Diabetic Neuropathy: From the Periphery to the Brain, a Call for Early Detection, and Precision Medicine. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;10:929. doi: 10.3389/fendo.2019.00929.
9. Lauria G., Hsieh S.T., Johansson O., Kennedy W.R., Leger J.M., Mellgren S.I. et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol*. 2010;17(7):903–912. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03023.x.
10. Ahmed A., Bril V., Orszag A., Paulson J., Yeung E., Ngo M. et al. Detection of diabetic sensorimotor polyneuropathy by corneal confocal microscopy in type 1 diabetes: a concurrent validity study. *Diabetes Care*. 2012;35(4):821–828. doi: 10.2337/dc11-1396.
11. Tesfaye S., Vileikyte L., Rayman G., Sindrup S.H., Perkins B.A., Baconja M. et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(7):629–638. doi: 10.1002/dmrr.1225.
12. Keith M.W., Masear V., Chung K.C., Amadio P.C., Andary M., Barth R.W. et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: The treatment of carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92(1):218–219. doi: 10.2106/JBJS.I.00642.
13. Strokov I.A., Fokina A.S., Strokov K.I., Dronkova O.O. Modern principles of diagnosis and treatment of diabetic polyneuropathy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2014;(5):38–43. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2014-5-38-43.
14. Strokov I.A., Golovachyova V.A., Brand P.Y. Pregabalin in treatment of pain syndromes. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2013;(4):69–73. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2013-4-69-73.
15. Agathos E., Tentolouris A., Eleftheriadou I., Katsaouni P., Nemtzas I., Petrou A. et al. Effect of alpha-lipoic acid on symptoms and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy. *J Int Med Res*. 2018;46(5):1779–1790. doi: 10.1177/0300060518756540.
16. Calabek B., Callaghan B., Feldman E.L. Therapy for diabetic neuropathy: an overview. *Handb Clin Neurol*. 2014;126:317–333. doi: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00022-9.
17. Boulton A.J., Kempner P., Ametov A., Ziegler D. Whither pathogenetic treatments for diabetic polyneuropathy? *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29(5):327–333. doi: 10.1002/dmrr.2397.
18. Golovacheva V.A. Early diagnosis and treatment of diabetic and alcoholic polyneuropathy in outpatient practice. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(6):96–103. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-96-103.
19. Golovacheva V.A., Strokov I.A. Diabetic polyneuropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):113–118. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-113-118.
20. Parfenov V.A., Golovacheva V.A., Fadeev V.V., Volovik A.Y., Golovacheva A.A. Optimization diabetic polyneuropathy patients management using a multidisciplinary approach. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(15):71–79. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-71-79.

Информация об авторах:

Головачева Вероника Александровна, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: xoho.veronica@gmail.com

Головачева Анжелика Александровна, студент Института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (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 of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: xoho.veronica@gmail.com

Anzhelika A. Golovacheva, Student of the Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: angelika.golovacheva@gmail.com

Топические деконгестанты в практике врача-оториноларинголога

А.А. Кривопапов, ORCID: 0000-0002-6047-4924, e-mail: krivopalov@list.ru

П.А. Шамкина✉, ORCID: 0000-0003-4595-365X, e-mail: p.s.ent@bk.ru

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

Резюме

Проблема длительного и бесконтрольного употребления деконгестантов является одной из наиболее актуальных проблем современной оториноларингологии. На сегодняшний день вазоконстрикторы являются наиболее активно применяемыми лекарственными препаратами для лечения острого и хронического насморка, а также других заболеваний, сопровождающихся затруднением носового дыхания. Большая часть топических деконгестантов являются селективными α_2 -адреномиметиками, воздействующими на постсинаптические α_2 -адренорецепторы, которые осуществляют основную функцию в реализации симпатических стимулов в полости носа. α_2 -адреномиметики, помимо основного вазоконстрикторного эффекта, обладают еще и собственным противовоспалительным и антиоксидантным действием. Топические деконгестанты входят в стандарты лечения острого и хронического ринита, риносинусита, аллергического ринита, острого и хронического среднего отита, тугоухости. Рекомендованная продолжительность применения деконгестантов обычно ограничивается 5–7 днями. Более длительное применение этой группы препаратов может привести к парезу сосудов слизистой оболочки полости носа или аллергической реакции, к развитию медикаментозного ринита. Побочные эффекты, которые развиваются при применении топических деконгестантов, делятся на 2 группы: местные симптомы и общетоксические реакции. Однако при строгом соблюдении рекомендованного режима дозирования топических деконгестантов, способа их применения и продолжительности использования побочные и нежелательные явления встречаются в редких случаях. Новое развитие группа сосудосуживающих препаратов получила в результате комбинирования деконгестантов с другими лекарственными препаратами, за счет чего было достигнуто снижение рисков развития местных побочных явлений, устранение не только заложенности носа, но и прочих симптомов насморка.

Ключевые слова: ринит, деконгестанты, сосудосуживающие препараты, побочные эффекты, комбинированные препараты

Для цитирования: Кривопапов А.А., Шамкина П.А. Топические деконгестанты в практике врача-оториноларинголога. *Медицинский совет*. 2020;(21):84–89. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-84-89.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Topical decongestants in otorhinolaryngologist practice

Aleksandr A. Krivopalov, ORCID: 0000-0002-6047-4924, e-mail: krivopalov@list.ru

Polina A. Shamkina✉, ORCID: 0000-0003-4595-365X, e-mail: p.s.ent@bk.ru

Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia

Abstract

The problem of long-term and uncontrolled use of decongestants remains one of the most relevant problems of modern otorhinolaryngology. To date vasoconstrictors are the most actively used drugs for the treatment of acute and chronic rhinitis, as well as other diseases accompanied by nasal congestion. Most of the topical decongestants are selective α_2 -adrenergic agonists that act on postsynaptic α_2 -adrenergic receptors, which perform the main function in the implementation of sympathetic stimuli in the nasal cavity. Sympathomimetic drugs in addition to the main vasoconstrictor effect also have their own anti-inflammatory and antioxidant effects. Topical decongestants are included in the treatment guidelines for acute and chronic rhinitis, rhinosinusitis, allergic rhinitis, acute and chronic otitis media, eustachitis. The recommended duration of decongestants is usually limited to 5–7 days. Longer use of this drug class can lead to paresis of the nasal mucosa vessels or an allergic reaction, to the development of rhinitis medicamentosa. Side effects that occur with the use of topical decongestants are divided into 2 groups: local symptoms and general toxic reactions. However, with strict adherence to the recommended dosing regimen of topical decongestants, to the method of use and to the duration of use, undesirable side effects are rare. The group of vasoconstrictor drugs received a new development as a result of the combination of decongestants with other drugs, which lead to the reducing local side effects and the elimination of not only nasal congestion, but also other symptoms of the common cold.

Keywords: rhinitis, nasal decongestants, vasoconstrictive agents, side effects, combination drug

For citation: Krivopalov A.A., Shamkina P.A. Topical decongestants in otorhinolaryngologist practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):84–89. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-84-89.

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

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день сосудосуживающие препараты являются наиболее активно применяемым средством лечения острого и хронического насморка и других заболеваний, сопровождающихся затруднением носового дыхания. Проблема длительного и бесконтрольного употребления деконгестантов является одной из наиболее актуальных проблем современной оториноларингологии. Ситуация усугубляется тем, что большинство симпатомиметиков относятся к безрецептурным препаратам, и, таким образом, при появлении симптомов простуды пациенты покупают их самостоятельно, без консультации у специалиста.

Ежегодно мировые продажи топических сосудосуживающих препаратов составляют порядка 600 млн упаковок [1]. Один из представителей деконгестантов – ксилометазолин неоднократно попадал в десятку самых продаваемых в России лекарственных препаратов. По данным базы IMS Russia, объем его продаж на порядок превосходит объемы продаж рецептурных препаратов для лечения заболеваний носа [2, 3].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ДЕКОНГЕСТАНТОВ

Действие деконгестантов на клеточном уровне в основном обусловлено активацией фермента аденилатциклазы внутренней поверхности клеточной мембраны, повышением уровня внутриклеточного цАМФ и входением в клетку ионов кальция, что является основным механизмом в реализации возбуждения адренорецепторов [2, 4, 5]. α_2 -адренорецепторы, присутствующие в полости носа, регулируют объем сосудистой сети носовых раковин, а β_2 -адренорецепторы способны изменять интенсивность кровотока в слизистой оболочке. Наиболее эффективной точкой воздействия на размер носовых раковин и, таким образом, на объем полости носа являются α_2 -адренорецепторы. Поэтому по механизму действия большая часть топических деконгестантов являются селективными α_2 -адреномиметиками, воздействующими на постсинаптические α_2 -адренорецепторы, которые осуществляют основную функцию в реализации симпатических стимулов в полости носа [4]. По сравнению с ними препараты системного действия обладают менее направленным эффектом, действуя на α_1 -, α_2 - и β_2 -адренорецепторы.

Вазоконстрикторы реализуют свой эффект за счет прямого воздействия непосредственной стимуляции α -адренорецепторов и за счет непрямого воздействия, к которому относятся: ускорение выделения норадреналина; замедление процесса его распада при помощи двух ферментов – моноаминоксидазы и катехол-О-метилтрансферазы [6]. Известно, что α_2 -адреномиметики, помимо основного вазоконстрикторного эффекта, обладают еще и собственным противовоспалительным и антиоксидантным действием [2]. Следовательно, активность деконгестантов определяется следующими фармакокинетическими параметрами: аффинностью к конкретным видам рецепторов; действием на процесс захвата норадреналина рецепторами; участием в процессе распада норадреналина [4–6].

Максимальным резорбтивным действием среди деконгестантов обладает нафазолин, его системная биодоступность составляет более 50%. Минимальная резорбция – у ксилометазолина, биодоступность – около 1%, что объясняет низкий риск отравления данным препаратом, в т. ч. в детском возрасте [7, 8].

По силе связывания с α_2 -адренорецепторами к деконгестантам с наименьшим показателем относятся эпинефрин, нафазолин, тетризолин и фенилэфрин, что определяет их кратковременное действие и/или недостаточное вазоконстрикторное влияние. К веществам с более быстрым и продолжительным связыванием с рецепторами относят оксиметазолин и ксилометазолин, что обуславливает их длительный клинический эффект [9].

По результатам экспериментальных исследований с внутриартериальным введением различных вазоконстрикторов было выявлено, что по воздействию на кровоток в слизистой оболочке носа изучаемые препараты располагаются в последовательности: оксиметазолин > норэпинефрин > фенилэфрин = адреналин. При оценке влияния деконгестантов на объем сосудистой сети полости носа, в частности на размеры носовых раковин, была выявлена примерно одинаковая активность оксиметазолина, норэпинефрина и адреналина и гораздо меньшая активность препарата фенилэфрин [6].

Препараты группы вазоконстрикторов можно подразделить по типу воздействия на адренорецепторы, по химической структуре и по длительности действия (табл.).

- **Таблица.** Классификация препаратов группы вазоконстрикторов
- **Table.** Classification of drugs of the group of vasoconstrictors

Механизм действия	Препарат
По воздействию на адренорецепторы	
α_1	Фенилэфрин
α_2	Оксиметазолин Ксилометазолин Нафазолин Тетризолин Трамазолин
α, β	Эпинефрин
По химической структуре	
Производные имидазола	Оксиметазолин Ксилометазолин Нафазолин Тетризолин Трамазолин
Производные бензолэтанола	Фенилэфрин Эпинефрин
По длительности эффекта	
Ультракраткого действия (0,5–2 ч)	Эпинефрин
Короткого действия (4–6 ч)	Фенилэфрин Нафазолин Тетризолин
Средней продолжительности действия (6–8 ч)	Ксилометазолин
Длительного действия (8–12 ч)	Оксиметазолин

ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ТОПИЧЕСКИХ ДЕКОНГЕСТАНТОВ

Топические деконгестанты входят в стандарты лечения острого и хронического ринита, риносинусита, аллергического ринита, острого и хронического среднего отита, тубоотита [3, 10, 11].

Сосудосуживающие препараты улучшают носовое дыхание у всех пациентов вне зависимости от патогенеза и этиологии заболевания. Короткие (продолжительностью до 10 дней) курсы лечения вазоконстрикторов назначают не только для устранения заложенности носа, но также и для обеспечения более глубокой доставки других препаратов, к примеру топических глюкокортикостероидов [2, 4, 12].

Деконгестанты часто используют ситуационно, например при воздушных перелетах у лиц с ринитом и нарушенной барофункцией среднего уха и околоносовых пазух для профилактики развития бароотита и синусита [4, 12, 13].

Кроме того, использование сосудосуживающих препаратов необходимо и для исследования пациентов с различной патологией носа и околоносовых пазух: после анемизации носа становится доступным осмотр глубоких отделов носа, области среднего и верхнего носового хода (в т. ч. для эндоскопического исследования полости носа). Проба с вазоконстриктором является одним из основных этапов функциональных исследований носового дыхания, таких как передняя активная риноманометрия (ПАРМ), акустическая ринометрия [2, 3].

Рекомендованная продолжительность применения деконгестантов обычно ограничивается 5–7 днями. Более длительное применение этой группы препаратов может привести к парезу сосудов слизистой оболочки полости носа или аллергической реакции, к развитию медикаментозного ринита. У всех вазоконстрикторов сосудосуживающий эффект спустя некоторый период времени сменяется усилением притока крови к слизистой оболочке носа (реактивная гиперемия) и возобновлением выделения секрета. Именно из-за этого при продолжительном и избыточном применении сосудосуживающих препаратов возможно нарушение функции мукоцилиарного клиренса и атрофия слизистой оболочки носа [14, 15].

Нежелательные эффекты, которые развиваются при применении топических деконгестантов, делятся на 2 группы: местные симптомы и общетоксические реакции [2, 14, 16]. Местные симптомы при передозировке деконгестантов проявляются в виде сухости, жжения в полости носа и носоглотке; замедления частоты биения ресничек и нарушения функции мукоцилиарного транспорта; нарушения механизмов местного иммунитета из-за уменьшения продукции назального секрета. Развитие медикаментозного ринита обусловлено возникновением рефрактерности сосудов слизистой носа к адреномиметикам и развитием вторичной назальной вазодилатации. К общим реакциям относятся: беспокойство, возбуждение, головная боль, нарушение сна, тахикардия, повышение артериального давления, тошнота, судороги, невротические реакции [5, 15, 16].

С осторожностью следует назначать сосудосуживающие препараты в случае атрофии или субатрофии слизистой

оболочки носа, а также у детей младше 2 лет (низкий интервал между терапевтической и токсической дозами). Применение топических деконгестантов у беременных должно быть ограничено минимальными дозами и сроками, что связано с повышенной вероятностью развития синдрома тахифилаксии у данной категории пациентов [2, 3, 7].

Синдром «рикошета» реализуется в следующем: α-адреномиметики при многократном и продолжительном применении вазоконстрикторов угнетают эндогенную продукцию норадреналина и вызывают снижение чувствительности гладкой мускулатуры сосудов полости носа к эндогенному норадреналину. В результате этого снижение тонуса α-адренергических рецепторов сохраняется на фоне приема сосудосуживающих препаратов спустя длительное время после того, как перестала действовать причина, вызвавшая развитие ринита [5, 9].

Однако необходимо подчеркнуть, что при строгом соблюдении рекомендованного режима дозирования топических деконгестантов, способа их применения (в виде капель или спрея) и продолжительности использования (не более 3–5 дней) побочные и нежелательные явления встречаются в редких случаях.

Важное значение в профилактике побочных эффектов играет выбор формы выпуска деконгестанта. Капельные формы крайне тяжело дозировать, т. к. большая часть препарата, которая вводится с помощью пипетки или флакона, сразу же стекает по общему носовому ходу в носоглотку, что увеличивает риски передозировки сосудосуживающего препарата. Поэтому наиболее подходящей формой для использования является дозированный спрей с помпой [16, 17].

На сегодняшний день на фармакологическом рынке представлено большое количество деконгестантов, одним из которых является Отривин (GSK, Великобритания), зарекомендовавший себя как препарат длительного действия с хорошим профилем безопасности и эффективности. В составе данного препарата – симпатомиметик ксилометазолин, стимулирующий α2-адренергические рецепторы гладкой мускулатуры сосудистой стенки с развитием обратимого спазма, что проявляется в устранении отека и гиперемии слизистой оболочки носа, снятии заложенности и облегчении носового дыхания [16, 18, 19].

Производителем разработаны различные формы деконгестантов с дозировками для всех возрастов:

- спрей назальный Отривин 0,05% Детям (с 2 лет) и спрей назальный Отривин Увлажняющая формула 0,1%, содержащие вспомогательные увлажняющие компоненты – сорбитол метилгидроксипропилцеллюлоза, что позволяет предотвратить развитие раздражения и сухости слизистой носа, образование корочек и кровотечения, часто развивающихся на фоне применения интраназальных деконгестантов;
- спрей Отривин 0,1% Ментол, дополнительно содержащий ментол и эвкалипт, за счет чего оказывает охлаждающее действие на слизистую носа и создает ощущение свежести;
- спрей Отривин Экспресс 0,05%, единственный препарат из линейки, действующим веществом которого является оксиметазолин 0,05%;
- спрей Отривин Комплекс, содержащий 2 действующих компонента: ксилометазолин и ипратропия бромид.

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ПРИМЕНЕНИЯ КСИЛОМЕТАЗОЛИНА

На сегодняшний день в литературе российских и зарубежных авторов можно найти ряд клинических исследований, подтверждающих эффективность и безопасность применения ксилометазолина для лечения острого ринита.

По результатам открытых несравнительных исследований разовая доза ксилометазолина быстро снижала уровень общего сопротивления носовых дыхательных путей на 36,1% по сравнению с исходным уровнем у пациентов с простудой, а показатель носовой проходимости оставался высоким в течение 6 ч по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$) [19–21].

Сравнение ксилометазолина с тетризолином, инданазолином, нафазолином по влиянию на мукоцилиарный клиренс показало, что первый в меньшей степени угнетает активность реснитчатого эпителия слизистой оболочки носа, также после применения ксилометазолина крайне редко наблюдается реактивная гиперемия [8].

Двойным слепое плацебо-контролируемое групповое исследование 2008 г., проведенное в Великобритании, доказало эффективность и безопасность препарата ксилометазолин для лечения симптомов простуды. 30 человек основной группы принимали ксилометазолин 0,1% интраназально, 30 пациентов контрольной группы – физиологический раствор. По данным передней активной ринометрии (ПАРМ) было отмечено снижение величины воздушного потока в основной группе на 68,7% (384,23 см³/с против 226,42 см³/с в группе контроля). Также согласно результатам субъективного исследования по шкале ВАШ в основной группе отмечалась положительная динамика симптомов простуды, что было на 28,2% выше, чем в группе контроля (27,7 по ВАШ против 31,5 соответственно) [20].

Сравнительное исследование вазоконстрикторного эффекта ксилометазолина и псевдоэфрина по данным магнитно-резонансной томографии показало, что ксилометазолин значительно превосходит псевдоэфрин по степени воздействия на кровоток в нижних носовых раковинах, при этом действия обоих препаратов реализовалось только в полости носа. При этом по результатам ПАРМ было выявлено, что ксилометазолин снижает сопротивление воздушному потоку носовой полости на 33% на протяжении 8 ч, тогда как псевдоэфрин снижал сопротивление на 17% на период в 0,5–2 ч [22].

Клинический опыт свидетельствует о том, что в условиях правильного дозирования и применения кратковременного курса лечения топическим деконгестантом, ксилометазолин не приводил к симпатомиметическим системным побочным эффектам, наблюдаемым при использовании пероральных противоотечных средств (например, псевдоэфедрин, фенилэфрин), а также к функциональным и морфологическим изменениям в слизистой оболочке носа [19, 23, 24].

В британском исследовании 2018 г. оценивалась эффективность интраназального применения капель ксилометазолина 0,05% (Отривин) в детской практике

перед хирургией слезопроводящих путей. Ретроспективный анализ историй болезни 29 детей показал, что во всех случаях (100%) предоперационное нанесение препарата на слизистую носа было эффективно и не давало никаких побочных эффектов, таким образом, использование Отривина в возрастных дозировках доказало свою безопасность и возможность применения в детской практике [25].

Все существующие на сегодняшний день сосудосуживающие препараты были разработаны в середине и второй половине 20-го века, и новое развитие данная группа получила в результате комбинирования деконгестантов с другими лекарственными препаратами. За счет этого было достигнуто снижение рисков развития местных побочных явлений, устранение не только заложенности носа, но и прочих симптомов насморка.

Комбинированным препаратом, получившим широкое распространение в медицинской практике, стал спрей Отривин Комплекс, в состав которого входят ксилометазолин гидрохлорид 0,5 мг и ипратропия бромид моногидрат 0,6 мг. За счет ксилометазолина реализуется вазоконстрикторное действие, тогда как ипратропия бромид – антихолинергический препарат с местной парасимпатической блокирующей активностью, за счет действия которого происходит конкурентное ингибирование холинергических рецепторов желез слизистой оболочки полости носа, обуславливает уменьшение количества назального секрета [20]. Отривин Комплекс выпускается в форме спрея, что позволяет точно дозировать количество попадаемого препарата на слизистую носа по сравнению с капельными формами. Препарат начинает действовать через 5–10 мин и оказывает стойкий эффект на протяжении 6–8 ч. Кратность применения: для пациентов в возрасте старше 18 лет – по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход 3 раза в день [15].

Одно из самых первых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований влияния препарата ипратропия бромид на уменьшение ринореи было проведено F.G. Hayden et al. в 1996 г. 411 пациентов с симптомами простуды были разделены на две группы, первая из которых получала интраназально комбинацию ипратропия бромида 0,6мг + раствор морской соли, вторая – раствор морской соли, третья группа лечения не получала. В I группе было отмечено уменьшение выраженности ринореи на 31% по сравнению со II группой и на 78% по сравнению с III группой. Также было выявлено уменьшение частоты чиханья у пациентов, получавших ипратропия бромид. Однако к нежелательным эффектам применения этого препарата было отнесено появление выделений, окрашенных кровью, что связано с сухостью слизистой носа (16,8% случаев) [26].

Многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование R. Eccles et al. в 2007 г. доказало эффективность комбинированного назального спрея (ксилометазолин и ипратропия бромид) в лечении пациентов с ОРВИ. В исследовании участвовали 865 пациентов, из которых 786 пациентов получили лечение. Спустя один день после начала терапии была получена значи-

мая разница в отношении уменьшения симптомов ОРВИ у пациентов, применявших назальный спрей, по сравнению с группой плацебо. Кроме того, комбинированный препарат в концентрации 1,0 и 0,5 мг/мл показал лучший результат в устранении симптомов ринореи (по сравнению с ксилометазолином) и заложенности носа (по сравнению с ипратропиумом) ($p < 0,0001$) [27].

Также высокая эффективность и безопасность применения комбинированного препарата, содержащего ксилометазолин и ипратропия бромид, была доказана в исследовании P. Graf et al. в 2009 г. Комбинированный спрей является новым подходом в лечении простудных заболеваний, что связано с одновременным устранением заложенности носа и ринореи. Авторы рекомендуют использовать данный лекарственный препарат в качестве первой линии терапии ОРВИ перед применением пероральных препаратов [20].

Согласно ретроспективному анализу исследований 2010 г., опубликованных в PubMed и Cochrane, использование ксилометазолина при симптомах ОРВИ быстро и эффективно устраняло заложенность носа. По сравнению с плацебо ксилометазолин оказывал выраженное противотечное действие в течение не менее чем 10 ч. При применении комбинации ксилометазолина и ипратропиума бромида было отмечено значительное улучшение самочувствия пациентов в отношении симптомов ринореи и заложенности носа по сравнению с отдельно используемыми лекарственными препаратами. В целом была определена хорошая переносимость ксилометазолина. К побочным эффектам относились: носовые кровотечения (3,4%), выделения с примесью крови (10–26%), которые быстро купировались, головная боль (3,4%). При кратковременном применении (< 10 дней) не было отмечено развития медикаментозного ринита или синдрома рикошета [23].

В 2016 г. на кафедре оториноларингологии ПСПБГМУ им. академика И.П. Павлова проводилось исследование эффективности применения препарата Отривин Комплекс на 42 пациентах с острым синуситом, осложненного наличием вазомоторного ринита. Контрольная группа (23 пациента) получала в качестве терапии а/б пенициллиновой группы антигистаминный препарат и спрей с гипертоническим раствором морской воды, а основная группа (19 пациентов) в качестве спрея – Отривин Комплекс по схеме. Была отмечена более быстрая положительная динамика в купировании симптомов заболевания и нормализации рентгенологической картины у пациентов, получавших комбинированный препарат. Субъективное и объективное улучшение у пациентов основной группы наступило на 5–6-й день после начала лечения, в контрольной группе – на 7–8-й день. В ходе исследования побочных эффектов препарата Отривин Комплекс отмечено не было [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, разработка новых форм деконгестантов и их комбинаций с другими действующими веществами остается актуальным вопросом современной оториноларингологии, что связано с высокой потребностью применения данной группы препаратов. Использование комбинированных препаратов, грамотное дозирование и кратковременное использование сосудосуживающих препаратов позволяет в быстрые сроки устранить симптомы респираторной инфекции, предотвратить возникновение возможных осложнений и снизить риски развития нежелательных эффектов.



Поступила / Received 29.10.2020

Поступила после рецензирования / Revised 16.11.2020

Принята в печать / Accepted 01.12.2020

Список литературы

1. Klöcker N., Rudolph P., Verse T. Evaluation of protective and therapeutic effects of dexpanthenol on nasal decongestants and preservatives: results of cytotoxic studies in vitro. *Am J Rhinol.* 2004;18(5):315–320. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15586804>.
2. Лопатин А.С. Назальные деконгестанты: старые препараты и новые формы. *Доктор.Ру.* 2011;(6):17–23. Режим доступа: https://myvrachi.ru/sites/default/files/publications/9429/pdf/nazalnye_dekongestanty_starye_preparaty_i_novye_formy.pdf.
3. Каральская Ж., Зрякин Н., Макарова О., Зайцева Г. Топические деконгестанты в практике педиатра. *Врач.* 2010(8):18–20. Режим доступа: <http://epidem.rusvrach.ru/ru/vrach-2010-08-06>.
4. Deckx L., De Sutter A.I., Guo L., Mir N.A., van Driel M.L. Nasal decongestants in monotherapy for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10(10):CD009612. doi: 10.1002/14651858.CD009612.pub2.
5. Mortuaire G., de Gabory L., François M., Massé G., Bloch F., Brion N. et al. Rebound congestion and rhinitis medicamentosa: nasal decongestants in clinical practice. Critical review of the literature by a medical panel. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2013;130(3):137–144. doi: 10.1016/j.anorl.2012.09.005.
6. Lacroix J.S. Adrenergic and non-adrenergic mechanisms in sympathetic vascular control of the nasal mucosa. *Acta Physiologica Scandinavica.* 1989;581:1–63. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/Adrenergic-and-non-adrenergic-mechanisms-in-control-Lacroix/7f20d9c17decf908dea2f45d34c68b13a8649b01>.
7. Пшеничная Е.В., Дудчак А.П., Усенко Н.А. Деконгестанты и их побочные действия в лечении острого ринита у детей (клинический пример). *Мать и дитя в Кузбассе.* 2018;(3):50–53. Режим доступа: <https://mednauki.ru/index.php/MD/article/view/223>.
8. Тулупов Д.А. Острый ринит у детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2012;5(11):124–129. doi: 10.15690/vsp.v11i5.440.
9. Chiba Y., Matsuo K., Sakai H., Abe K., Misawa M. Regional differences in vascular responsiveness of nasal mucosae isolated from naive guinea pigs. *Auris Nasus Larynx.* 2007;34(2):197–201. doi: 10.1016/j.anl.2006.09.014.
10. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Шевчик Е.А., Дедова М.Г. Использование интраназальных препаратов в лечении больных острым инфекционным ринитом. *РМЖ. Отоларингология.* 2014;(26):1903–1907. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/ispolyzovanie_intranazalnykh_preparatov_v_lechenii_bolnykh_ostрым_infektsionnym_rinitom.
11. Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., Шамкина П.А. Комплексная терапия острого инфекционного ринита. *Медицинский совет.* 2019;(8):38–42. doi: 10.21518/2079-701X-2019-8-38-42.
12. Карпищенко С.А., Верещагина О.Е., Теплова Е.О. Клинический подход к выбору топических деконгестантов в детской оториноларингологической практике. *Медицинский совет.* 2019;(2):168–172. doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-168-172.
13. Fokkens WJ., Lund VJ., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020;58(S26):1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
14. Поляков Д.П. Вред и польза назальных деконгестантов: пути снижения рисков. *Consilium Medicum.* 2015;17(11):94–98. doi: 10.26442/2075-1753_2015.11.94-98.
15. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Изотова Г.Н., Гуров А.В., Юшкина М.А., Соколов С.А. Подходы к терапии острого ринита. *Медицинский совет.* 2016;(9):45–47. doi: 10.21518/2079-701X-2016-9-45-47.
16. Варьянская А.В., Лопатин А.С. Топические назальные деконгестанты: сравнительная характеристика и обзор побочных эффектов. *Российская ринология.* 2015;23(4):50–56. doi: 10.17116/rosrino201523450-56.
17. Свистушкин В.М., Морозова Е.С. Применение назальных деконгестантов в ЛОР-практике. *Фарматека.* 2020;(5):102–105. doi: 10.18565/pharmateca.2020.5.102-104.
18. Мирошниченко Н.А., Овчинников А.Ю. Топические деконгестанты. Мифы и реальность. *Медицинский совет.* 2018;(12):40–43. doi: 10.21518/2079-701X-2018-12-40-43.

19. Eccles R, Eriksson M, Garreffa S, Chen S.C. The nasal decongestant effect of xylometazoline in the common cold. *Am J Rhinol.* 2008;22(5):491–496. doi: 10.2500/ajr.2008.22.3202.
20. Graf P, Eccles R, Chen S. Efficacy and safety of intranasal xylometazoline and ipratropium in patients with common cold. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10(5): 889–908. doi: 10.1517/14656560902783051.
21. Taverner D, Latte J, Draper M. Nasal decongestants for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD001953. doi: 10.1002/14651858.CD001953.pub3.
22. Caenen M, Hamels K, Deron P, Clement P. Comparison of decongestive capacity of xylometazoline and pseudoephedrine with rhinomanometry and MRI. *Rhinology.* 2005;43(3):205–209. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16218514>.
23. Eccles R, Martensson K, Chen S.C. Effects of intranasal xylometazoline, alone or in combination with ipratropium, in patients with common cold. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(4):889–899. doi: 10.1185/03007991003648015.
24. Beck-Speier I, Dayal N, Karg E, Maier K.L., Schumann G, Semmler M., Koelsch S.M. Oxymetazoline Inhibits Proinflammatory Reactions: Effect on Arachidonic Acid-Derived Metabolites. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;316(2):843–851. doi: 10.1124/jpet.105.093278.
25. Joganathan V, Beigi B. Safety of the use of xylometazoline nasal spray in young children undergoing lacrimal surgery: an observational study. *Eur J Ophthalmol.* 2018;28(3):279–281. doi: 10.5301/ejo.5001054.
26. Hayden F.G., Diamond L., Wood P.B., Korts D.C., Wecker M.T. Effectiveness and Safety of Intranasal Ipratropium Bromide in Common Colds: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Ann Intern Med.* 1996;125(2):89–97. doi: 10.7326/0003-4819-125-2-199607150-00002.
27. Eccles R., Pedersen A., Regberg D., Tulento H., Borum P., Stjärne P. Efficacy and safety of topical combinations of ipratropium and xylometazoline for the treatment of symptoms of runny nose and nasal congestion associated with acute upper respiratory tract infection. *Am J Rhinol.* 2007;21(1):40–45. doi: 10.2500/ajr.2007.21.2902.
28. Карпищенко С.А., Лавренова Г.В., Куликова О.А. Особенности течения острого синусита у больных с хронической вазопатией. *Медицинский совет.* 2016;(17):68–72. doi: 10.21518/2079-701X-2016-17-68-72.

References

1. Klöcker N., Rudolph P., Verse T. Evaluation of protective and therapeutic effects of dexamphenol on nasal decongestants and preservatives: results of cytotoxic studies in vitro. *Am J Rhinol.* 2004;18(5):315–320. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15586804>.
2. Lopatin A.S. Nasal Decongestants: Old Drugs and New Formulations. *Doktor.Ru = Doctor.Ru.* 2011;(6):173–23. (In Russ.) Available at: https://myvrachi.ru/sites/default/files/publications/9429/pdf/nazalnye_dekongestanty_staraye_preparaty_i_novye_formy.pdf.
3. Karalskaya Zh., Zryachkin N., Makarova O., Zaitseva G. Topical decongestants in the pediatrician's practice. *Vrach = Doctor.* 2010;(8):18–20. (In Russ.) Available at: <http://epidem.rusvrach.ru/ru/vrach-2010-08-06>.
4. Deckx L., De Sutter A.I., Guo L., Mir N.A., van Driel M.L. Nasal decongestants in monotherapy for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10(10):CD009612. doi: 10.1002/14651858.CD009612.pub2.
5. Mortuaire G., de Gabory L., François M., Massé G., Bloch F., Brion N. et al. Rebound congestion and rhinitis medicamentosa: nasal decongestants in clinical practice. Critical review of the literature by a medical panel. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2013;130(3):137–144. doi: 10.1016/j.anorl.2012.09.005.
6. Lacroix J.S. Adrenergic and non-adrenergic mechanisms in sympathetic vascular control of the nasal mucosa. *Acta Physiologica Scandinavica.* 1989;581:1–63. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/Adrenergic-and-non-adrenergic-mechanisms-in-control-Lacroix/7f20d9c17dec908dea2f45d34c68b13a8649b01>.
7. Pshenichaya E.V., Dudchak A.P., Usenko N.A. Decongestants and their side effects for treatment of acute rhinitis in children (clinical example). *Mat' i ditya v Kuzbasse = Mother and Baby in Kuzbass.* 2018;(3):50–53. (In Russ.) Available at: <https://mednauki.ru/index.php/MD/article/view/223/473>.
8. Tulupov D.A. Acute rhinitis in children. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics.* 2012;5(11):124–129. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v11i5.440.
9. Chiba Y., Matsuo K., Sakai H., Abe K., Misawa M. Regional differences in vascular responsiveness of nasal mucosae isolated from naive guinea pigs. *Auris Nasus Larynx.* 2007;34(2):197–201. doi: 10.1016/j.anl.2006.09.014.
10. Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Shevchik E.A., Dedova M.G. Use of intranasal drugs in the treatment of patients with acute infectious rhinitis. *RMZh. Otorinolaryngologiya = RMI. Otolaryngology.* 2014;(26):1903–1907. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaryngologiya/Ispolyzovanie_intranazalnykh_preparatov_v_lechenii_bolnykh_ostrym_infekcionnym_rinitom.
11. Krivopalov A.A., Ryazansev S.V., Shamkina P.A. Complex homeopathic therapy of acute infectious rhinitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(8):38–42. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-8-38-42.
12. Karpishchenko S.A., Vereshchagina O.E., Teplova E.O. Clinical approach to the selection of topical decongestants in paediatric otolaryngology practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(2):168–172. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-168-172.
13. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020;58(S26):1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
14. Polyakov D.P. Harms and benefits of nasal decongestants: ways to decrease the risks. *Consilium Medicum.* 2015;17(11):94–98. (In Russ.) doi: 10.26442/2075-1753_2015.11.94-98.
15. Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Izotova G.N., Gurov A.V., Yushkina M.A., Sokolov S.A. Approaches to acute rhinitis therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2016;(9):45–47. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-9-45-47.
16. Varyanskaya A.V., Lopatin A.S. Topical nasal decongestants: Comparative characteristics and a review of side effects. *Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology.* 2015;23(4):50–56. (In Russ.) doi: 10.17116/rossi-rno201523450-56.
17. Svistushkin V.M., Morozova E.S. The use of nasal decongestants in ENT practice. *Pharmateka = Pharmateca.* 2020;(5):102–105. (In Russ.) doi: 10.18565/pharmateca.2020.5.102-104.
18. Miroshnichenko N.A., Ovchinnikov A.Yu. Topical decongestants: myth and reality. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;(12):40–43. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-12-40-43.
19. Eccles R., Eriksson M., Garreffa S., Chen S.C. The nasal decongestant effect of xylometazoline in the common cold. *Am J Rhinol.* 2008;22(5):491–496. doi: 10.2500/ajr.2008.22.3202.
20. Graf P, Eccles R, Chen S. Efficacy and safety of intranasal xylometazoline and ipratropium in patients with common cold. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10(5): 889–908. doi: 10.1517/14656560902783051.
21. Taverner D, Latte J, Draper M. Nasal decongestants for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD001953. doi: 10.1002/14651858.CD001953.pub3.
22. Caenen M, Hamels K, Deron P, Clement P. Comparison of decongestive capacity of xylometazoline and pseudoephedrine with rhinomanometry and MRI. *Rhinology.* 2005;43(3):205–209. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16218514>.
23. Eccles R., Martensson K., Chen S.C. Effects of intranasal xylometazoline, alone or in combination with ipratropium, in patients with common cold. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(4):889–899. doi: 10.1185/03007991003648015.
24. Beck-Speier I, Dayal N, Karg E, Maier K.L., Schumann G, Semmler M., Koelsch S.M. Oxymetazoline Inhibits Proinflammatory Reactions: Effect on Arachidonic Acid-Derived Metabolites. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;316(2):843–851. doi: 10.1124/jpet.105.093278.
25. Joganathan V, Beigi B. Safety of the use of xylometazoline nasal spray in young children undergoing lacrimal surgery: an observational study. *Eur J Ophthalmol.* 2018;28(3):279–281. doi: 10.5301/ejo.5001054.
26. Hayden F.G., Diamond L., Wood P.B., Korts D.C., Wecker M.T. Effectiveness and Safety of Intranasal Ipratropium Bromide in Common Colds: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Ann Intern Med.* 1996;125(2):89–97. doi: 10.7326/0003-4819-125-2-199607150-00002.
27. Eccles R., Pedersen A., Regberg D., Tulento H., Borum P., Stjärne P. Efficacy and safety of topical combinations of ipratropium and xylometazoline for the treatment of symptoms of runny nose and nasal congestion associated with acute upper respiratory tract infection. *Am J Rhinol.* 2007;21(1):40–45. doi: 10.2500/ajr.2007.21.2902.
28. Karpishchenko S.A., Lavrenova G.V., Kulikova O.A. Peculiarities of the acute sinusitis course in patients with chronic vasopathy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2016;(17):68–72. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-17-68-72.

Информация об авторах:

Кривопалов Александр Александрович, д.м.н., старший научный сотрудник, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; e-mail: krivopalov@list.ru

Шамкина Полина Александровна, аспирант, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; e-mail: p.s.ent@bk.ru

Information about the authors:

Aleksandr A. Krivopalov, Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; e-mail: krivopalov@list.ru

Polina A. Shamkina, Graduate Student, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; e-mail: p.s.ent@bk.ru

Опыт применения двойной бронходилатационной терапии у пациентов с ХОБЛ

И.В. Демко^{1,2}, ORCID: 0000-0001-8982-5292, e-mail: demko64@mail.ru

Н.В. Гордеева^{1,2}, ORCID: 0000-0002-0586-8349, e-mail: natagorday@yandex.ru

А.Ю. Крапошина^{1,2}, ORCID: 0000-0001-6896-877X, e-mail: angelina-maria@inbox.ru

М.Г. Мамаева^{1,2}, ORCID: 0000-0003-4632-8960, e-mail: marinamamaeva101@rambler.ru

И.А. Соловьева^{1,2}, ORCID: 0000-0002-1999-9534, e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

² Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) на сегодняшний день является одним из социально значимых заболеваний, которое приводит к существенному снижению повседневной активности и производительности труда пациентов, а также к их быстрой инвалидизации, в связи с чем лечение этого заболевания остается важнейшей проблемой медицины. В настоящее время основными целями лечения больных с ХОБЛ являются: облегчение симптомов, улучшение переносимости физической нагрузки, улучшение общего состояния здоровья, предотвращение и эффективная терапия осложнений, предотвращение и эффективная терапия обострений, предотвращение прогрессирования заболевания, снижение смертности.

В статье приводится клинический случай из практики пациента с ХОБЛ, который получал олодатерол + тиотропия бромид. Ввиду низкой приверженности пациента к терапии наблюдалось дальнейшее прогрессирование заболевания, приведшее к значительному нарушению проходимости дыхательных путей при проведении спирометрии, снижение толерантности к физической нагрузке. Пациенту был назначен новый представитель комбинированных препаратов с 24-часовым действием вилантерол + умеклидиний 22/55 мкг, с новым способом доставки лекарственного вещества. После 6-месячной терапии препаратом вилантерол + умеклидиний у пациента повысилась толерантность к физической нагрузке, улучшилась легочная функция, а также качество жизни.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, бронходилататоры, длительнодействующий антихолинергический препарат, длительнодействующий β_2 -агонист, вилантерол, умеклидиний, олодатерол, тиотропия бромид

Для цитирования: Демко И.В., Гордеева Н.В., Крапошина А.Ю., Мамаева М.Г., Соловьева И.А. Опыт применения двойной бронходилатационной терапии у пациентов с ХОБЛ. *Медицинский совет*. 2020;(21):90–95. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-90-95.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of using double bronchodilation therapy in patients with COPD

Irina V. Demko^{1,2}, ORCID: 0000-0001-8982-5292, e-mail: demko64@mail.ru

Natalia V. Gordeeva^{1,2}, ORCID: 0000-0002-0586-8349, e-mail: natagorday@yandex.ru

Angelina Yu. Kraposhina^{1,2}, ORCID: 0000-0001-6896-877X, e-mail: angelina-maria@inbox.ru

Marina G. Mamaeva^{1,2}, ORCID: 0000-0003-4632-8960, e-mail: marinamamaeva101@rambler.ru

Irina A. Soloveva^{1,2}, ORCID: 0000-0002-1999-9534, e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

² Regional Clinical Hospital; 3, Partizana Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is currently one of the most socially significant diseases that leads to a significant decrease in the daily activity and productivity of patients, as well as their rapid invalidization. In this regard, its treatment remains the most important problem of medicine. Currently, the main goals of treatment of patients with COPD are: relief of symptoms, improvement of exercise tolerance, improvement of General health, prevention and effective treatment of complications, prevention and effective treatment of exacerbations, prevention of disease progression, and reduction of mortality.

The article presents a clinical case from the practice of a patient with COPD who received olodaterol + Tiotropium bromide. In view of the patient's low adherence to therapy, further progression of the disease was observed, which led to a significant violation of airway patency during spirometry, and a decrease in exercise tolerance. The patient was assigned a new representative of combined drugs with 24-hour action - Vilanterol + Umeclidinium 22/55 mcg, with a new method of drug delivery. After 6 months of therapy with Vilanterol + Umeclidinium, the patient's exercise tolerance increased, lung function improved, and quality of life improved.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, bronchodilators, long acting beta agonists, long acting muscarinic antagonists, Vilanterol, Umeclidinium, olodaterol, Tiotropium bromide

For citation: Demko I.V., Gordeeva N.V., Kraposhina A.Yu., Mamaeva M.G., Soloveva I.A. Experience of using double bronchodilation therapy in patients with COPD. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):90–95. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-90-95.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – неуклонно прогрессирующее заболевание, которое сопровождается хроническим воспалительным процессом и характеризуется появлением обострений [1–3]. По данным ВОЗ, сегодня ХОБЛ является 3-й лидирующей причиной смерти в мире, ежегодно от ХОБЛ умирает около 2,8 млн человек, что составляет 4,8% всех причин смерти [4, 5]. В 2016 г. 35% смертей от заболеваний органов дыхания в экономически активном возрасте были обусловлены ХОБЛ. Экономический ущерб здравоохранению от ХОБЛ в РФ за это время составил 18,8% всех затрат на заболевания органов дыхания, при этом в лечении болезни преобладают прямые затраты на стационарную помощь [1].

Задачами современной базисной терапии ХОБЛ является контроль над симптомами заболевания и снижение риска обострений [6]. Таким образом, современные подходы к фармакотерапии ХОБЛ предполагают достижение двух основных целей: а) уменьшение влияния болезни на повседневную деятельность пациента: достижение контроля над симптомами, повышение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение качества жизни; б) снижение риска развития обострений, прогрессирующего падения легочной функции и смерть больного [7, 8].

Исследования последних лет убедительно демонстрируют преимущества использования двойной бронхолитической терапии ХОБЛ [2, 9–13]. Для лечения ХОБЛ рекомендуется использовать длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) и длительно действующие антихолинергетики (ДДАХ), а также их комбинации, которые показали преимущество перед плацебо и монокомпонентами по влиянию на минимальный ОФВ₁, одышку и качество жизни, не уступая им по безопасности [14–19].

В настоящее время доступны 5 фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХ, четыре из которых зарегистрированы в нашей стране, три из них имеют режим дозирования 1 раз в сутки [7, 20].

Первым и одним из наиболее перспективных лекарственных препаратов этой фармакотерапевтической группы является вилантерол + умеклидиния бромид, зарегистрированный в России в 2014 г. [21, 22]. Помимо комбинации вилантерол + умеклидиния бромид, на территории России в 2015 г. зарегистрированы другие комбинации ДДБА + ДДАХ: олодатерол + тиотропия бромид и гликопиррония бромид + индакатерол [23]. И в этой связи возникает закономерный вопрос: являются ли эффекты различных фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХ в равной степени характерными для каждого из представителей этого класса лекарственных средств, а если нет, то какое клиническое значение могут иметь существующие между ними различия [3, 7, 24].

Первым подобным опытом прямого сравнения явилось рандомизированное перекрестное открытое исследование G.J. Feldman et al., в ходе которого сравнивались вилантерол/умеклидиний (25/62,5 мкг х 1 р/сут) и олодатерол/тиотропий (5/5 мкг х 1 р/сут) в группе сим-

птоматических больных ХОБЛ (mMRC ≥ 2) 40 лет и старше ($n = 236$) со среднетяжелой бронхиальной обструкцией (70% $\geq$ ОФВ₁ $\geq 50\%$), не получавших ИГКС. В этом исследовании вилантерол/умеклидиний продемонстрировал превосходство в сравнении с олодатеролом/тиотропием в отношении влияния на функцию легких в 8-недельном прямом сравнительном исследовании. Переносимость обеих комбинаций была одинаково хорошей, при этом большее количество пациентов признали более удобным в использовании ингалятор Эллипта [25, 26]. Очевидно, что результаты данного исследования следует принимать с известными оговорками ввиду отсутствия плацебо-контроля, относительно небольшой продолжительности лечебного периода (8 нед.), открытого дизайна исследования и ряда других ограничений, что требуют дальнейших исследований [7]. В 2018 г. на территории РФ А.Г. Толкушин, Н.Л. Погудина провели фармакоэкономический анализ фармакотерапии ХОБЛ, в ходе которого сравнили вилантерол + умеклидиния бромид с другими комбинациями длительно действующих β -агонистов и антихолинергетиков и пришли к следующему выводу: лекарственный препарат вилантерол + умеклидиния бромид является предпочтительным по сравнению с лекарственными препаратами олодатерол + тиотропия бромид и гликопиррония бромид + индакатерол, так как:

- приводит к экономии бюджета, снижению стоимости лекарственной терапии (на 26 и 29% соответственно) и сокращению суммы прямых медицинских затрат (на 23 и 25% соответственно);
- значительно более эффективен по сравнению с олодатеролом + тиотропия бромид и менее значительно по сравнению с гликопиррония бромидом + индакатерол (по показателю ОФВ₁);
- наиболее прост в использовании и обслуживании;
- обладает наиболее благоприятным соотношением «затраты – эффективность» [23].

Совершенно очевидно, что накопленный опыт в реальной клинической практике, дополненный результатами большего числа прямых сравнительных исследований, облегчат врачу выбор «правильного препарата» для «правильного пациента» ХОБЛ [2, 27]. В связи с этим приводим клиническое наблюдение применения двойной бронходилатационной терапии в нашей клинической практике у пациента с ХОБЛ.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Клинические данные

Пациент М., 63 года, впервые в 2018 г. был направлен участковым терапевтом на консультацию к врачу-пульмонологу в поликлинику краевой клинической больницы. На приеме предъявлял жалобы на одышку при обычной физической нагрузке (подъем выше 2-го этажа, ходьба по ровной местности более 300 м), кашель с выделением светлой мокроты, преимущественно по утрам.

Из анамнеза известно, что работает слесарем, курит 45 лет, выкуривая 20 сигарет в сутки (ИПЛ 45 пачек/лет).

Перенес правостороннюю нижнедолевую пневмонию в 2010 г., ОРВИ не чаще 1–2 раза в год, от гриппа и пневмококка не прививается. Хронические заболевания отрицает. На протяжении 20 лет беспокоит кашель, преимущественно по утрам. В течение последних 5–7 лет отмечает эпизоды усиления кашля с отделением вязкой мокроты на фоне ОРВИ, по поводу которых самостоятельно принимает флуимуцил с хорошим эффектом. Около 4 лет назад отметил появление одышки при обычной физической нагрузке, стал замечать, что по ровной местности ходит медленнее, чем знакомые того же возраста. Впервые на вышеперечисленные симптомы внимание обратил цеховой терапевт в 2018 г. во время очередного медицинского осмотра.

Диагностическая оценка

Пациент был направлен на спирометрию, в ходе которой были выявлены обструктивные нарушения, в связи с чем направлен на консультацию к пульмонологу в поликлинику краевой клинической больницы. При пульсоксиметрии SpO₂ – 98%. В клиническом и биохимическом анализе крови без патологических отклонений. При проведении спирометрии: ОФВ₁ – 47,4%, после пробы с сальбутамолом ОФВ₁ – 54%. ФЖЕЛ – 78%, после пробы – 80,8%, ОФВ₁/ФЖЕЛ после пробы – 66,8%, тест с бронхолитиком отрицательный +6,6%. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки очаговых и инфильтративных теней не выявлено, легочные поля повышенной пневматизации, отмечается низкое стояние куполов диафрагмы. На ЭхоКГ АО 3,8 см, ЛП 3,3 см, ПП 3,6 x 4,7 см, КСР 3,4 см, КДР 5,3 см, ФВ 67%, ТПСЖ 0,47 см, ПЖ 2,2 x 7,5 см, СДЛА 35 мм рт. ст. Расширен корень аорты. Склероз аорты, кальциноз кольца и створок аортального и митрального клапанов 1+. Митральная недостаточность 1–2-й ст. Недостаточность ТК 1-й ст. Начальная гипертрофия стенок ЛЖ. Легочная гипертензия. Диастолическая функция ЛЖ нарушена по 1-му типу. СФЛЖ в норме. При использовании опросника САТ-тест суммарный ответ составил 12 баллов. Оценка по шкале mMRC = 2.

С учетом анамнеза и данных дополнительного обследования был установлен диагноз: ХОБЛ, среднетяжелое течение, GOLD II, бронхитический фенотип. MRC 2, CAT 12 баллов, класс В. ДН 0. Так как у пациента имелись выраженные симптомы (mMRC ≥ 2 или CAT ≥ 10) было принято решение сразу начать лечение с комбинации ДДАХ/ДДБА. Пациенту были назначены олодатерол + тиотропия бромид (Спиолто респимат) 2,5 мкг + 2,5 мкг/доза по 2 дозы 1 раз в сутки ежедневно, ипратропия бромид/фенотерол (Беродуал) 20/50 мкг по 1 вдоху ситуационно. При беседе с больным стало известно, что на протяжении года препарат принимал нерегулярно, т. к. не чувствовал моментального улучшения состояния после применения олодатерола + тиотропия бромид (Спиолто респимат), и не всегда была возможность приобрести данный препарат в связи с его высокой стоимостью. Чаще пользовался ипратропия бромидом/фенотеролом (Беродуал), отмечая уменьшение одышки.

Наблюдение и исход

На протяжении последнего года стал чаще болеть, за осенне-зимний период отметил обострение до 3 раз, по поводу которых лечился в поликлинике по месту жительства. Также в течение последнего года отметил усиление одышки. В связи с неэффективностью назначенной терапии, прогрессированием одышки в апреле 2019 г. пациент вновь направлен на прием к пульмонологу в поликлинику краевой клинической больницы.

При осмотре: состояние удовлетворительное. Грудная клетка бочкообразной формы. Перкуторный звук коробочный. В легких жесткое дыхание, по всем полям сухие гудящие хрипы. Частота дыхания 20 в минуту. Сатурация кислорода в покое 97%. Артериальное давление: 124/80 мм рт. ст., ЧСС: 84 уд/мин, ИМТ 23,8 кг/м².

В анализах крови патологических отклонений не выявлено. По данным спирометрии: ОФВ₁ – 38%, после пробы с Сальбутамолом – 42%. ФЖЕЛ – 76,3%, после пробы – 78,4%, ОФВ₁/ФЖЕЛ после пробы – 53,57. Бронходилатационный тест отрицательный: прирост ОФВ₁ составил +4%. По данным бодиплетизмографии: обструктивный тип изменения механических свойств легких, общая емкость легких повышена, структура ее перестроена за счет значительного повышения ООЛ и легкого снижения жизненной емкости легких. Внутригрудной объем повышен, бронхиальное сопротивление вдоха в норме, выдоха – незначительно повышено. Тест с 6-минутной ходьбой: прошел 402 м, что соответствует выраженному ограничению толерантности к физическим нагрузкам, также выявлена десатурация до 94%, одышка по шкале mMRC 2 балла. Оценка по опроснику САТ-тест составила 22 балла.

В клинической картине заболевания преобладали бронхообструктивный, бронхитический синдромы дыхательной недостаточности. В связи с появлением новых анамнестических и инструментальных данных диагноз пересмотрен: ХОБЛ, тяжелое течение, GOLD III, бронхитический фенотип, MRC 2, CAT 22 балла, класс D. ДН 0.

С учетом пересмотренного диагноза, отсутствия стабильной бронходилатирующей терапии препаратом длительного действия пациенту был рекомендован постоянный прием двойной бронходилатирующей терапии – вилантерол + умеклидиния бромид 22 мкг + 55 мкг/доза (Аноро Эллипта) по 1 вдоху 1 раз в сутки, Ипратропия бромид/фенотерол (Беродуал) 20/50 мкг, по 1 вдоху по требованию. Был рекомендован осмотр в динамике через 6 мес. в поликлинике краевой клинической больницы.

В ноябре 2019 г. пациент пришел на прием для осмотра пульмонологом краевой клинической больницы. Общее состояние пациента удовлетворительное. Пациент субъективно отметил значительное улучшение самочувствия: уменьшилась выраженность одышки, повысилась толерантность к физическим нагрузкам, также отметил, что практически не пользуется беродуалом. За прошедшие 6 мес. эпизодов ухудшения состояния, потребовавших обращения за медицинской помощью, не было. При обследовании в анализах крови без патологических

отклонений. Спирограмма в динамике: ОФВ₁ – 46%, после пробы с Сальбутамолом – 52%. ФЖЕЛ – 78,6%, после пробы – 79,8%, ОФВ₁/ФЖЕЛ после пробы – 65,16%. Бронходилатационная проба отрицательная: прирост ОФВ₁ составил +6%. При проведении теста с 6-минутной ходьбой прошел 498 м, что составило 84% от индивидуальной нормы, после нагрузки сатурация кислорода 97%. Объективно: состояние удовлетворительное. Грудная клетка бочкообразной формы. Перкуторный звук коровочный. Дыхание диффузно ослаблено, единичные сухие хрипы. Частота дыхания 18 в минуту. ИМТ 23,8 кг/м². Сатурация кислорода в покое 98%. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Шумы в сердце: не выслушиваются. Артериальное давление: 120/70 мм рт. ст., ЧСС: 87 уд/мин. При использовании опросника CAT-тест суммарный ответ составил 10 баллов. Оценка по шкале mMRC 2 балла.

Больному рекомендовано продолжить базисную терапию: вилантерол + умеклидиния бромид (Аноро Эллипта) 55 мкг/22 мкг по 1 вдоху 1 раз в сутки, ипратропия бромид/фенотерол (Беродуал) 20/50 мкг по 1 вдоху по требованию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует, что залогом успешного лечения служит индивидуальный подход к выбору терапии, основанный не только на имеющихся клинических рекомендациях, но и с учетом фармакоэкономических особенностей. Доступная цена, удачная комбинация бронходилатационных препаратов, удобный режим дозирования повысили приверженность пациента к лечению, что позволило врачу добиться основных целей в лечении ХОБЛ: значительно повысить качество жизни пациента, уменьшить количество обострений заболевания и улучшить показатели функции внешнего дыхания (повышение ОФВ₁). Также пациент отметил, что ингаляционное устройство Эллипта оказалось более простым и удобным в использовании по сравнению с ранее применяемыми ингаляторами.



Поступила / Received 25.09.2020
Поступила после рецензирования / Revised 14.10.2020
Принята в печать / Accepted 14.10.2020

Список литературы

- Кулик Е.Г., Павленко В.И., Нарышкина С.В. Вероятностная оценка обострений у больных ХОБЛ категории низкого риска на фоне долгосрочного лечения рофлумиластом. *Амурский медицинский журнал*. 2019;(3):19–22. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41440324>.
- Зырянов С.К., Галатова Ю.А. Клиническая и фармакоэкономическая оценка применения комбинации тиотропия бромида и олодатерола у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинский совет*. 2018;(6):61–65. doi: 10.21518/2079-701X-2018-6-61-65.
- Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S., Galkin B.V., Manakov L.G., Antonini P. et al. Chronic respiratory pulmonary diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J COPD*. 2014;9(1):963–974. doi: 10.2147/COPD.S67283.
- Демко И.В., Мамаева М.Г., Гордеева Н.В., Соловьева И.А., Крапошина А.Ю. Клинический опыт применения двойной бронходилатационной терапии у пациентов с ХОБЛ. *Медицинский совет*. 2019;(15):7–10. doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-7-10.
- Романовских А.Г., Белоцерковская Ю.Г., Стырт Е.А. Современные подходы к фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких: место фиксированных комбинированных препаратов. *Клиническая медицина*. 2015;93(12):38–43. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25401657>.
- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Визель А.А., Зырянов С.К., Игнатова Г.Л. и др. Новые возможности в профилактике обострений хронической обструктивной болезни легких. Заключение группы специалистов Российского респираторного общества. *Пульмонология*. 2017;27(1):108–113. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-108-113.
- Синопальников А.И. Фиксированные комбинации бронходилататоров в лечении больных ХОБЛ: проблема выбора. *Медицинский совет*. 2018;(15):96–100. doi: 10.21518/2079-701X-2018-15-96-1006.
- Riley C.M., Sciruba F.C. Diagnosis and Outpatient Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review. *JAMA*. 2019;321(8):786–797. doi: 10.1001/jama.2019.0131.
- Лещенко И.В. Фиксированные комбинации длительно действующих бронходилататоров при хронической обструктивной болезни легких: безопасность, эффективность и сердечно-сосудистая система. *Медицинский совет*. 2018;(15):18–26. doi: 10.21518/2079-701X-2018-15-18-26.
- Calzetta L., Matera, M.G., Cazzola M. Pharmacological interaction between LABAs and LAMAs in the respiratory tract: optimization of synergy. *Eur J Pharmacol*. 2015;(761):168–173. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.05.020.
- Ferguson G.T., Flezar M., Korn S., Korducki L., Grönke L., Abrahams R., Buhl R. Efficacy of tiotropium+olodaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease by initial disease severity and treatment intensity: a post hoc analysis. *Adv Ther*. 2015;32(6):523–536. doi: 10.1007/s12325-015-0218-0.
- Beeh K.M., Westerman J., Kirsten A.M., Hébert J., Grönke L., Hamilton A. et al. The 24h lung function profile of once daily tiotropium and olodaterol fixed dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;(32):53–59. doi: 10.1016/j.pupt.2015.04.002.
- 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.
- Cazzola M., Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting β_2 -agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23(4):257–267. doi: 10.1016/j.pupt.2010.03.003.
- Визель А.А., Визель И.Ю., Бакунина Е.А. Хроническая обструктивная болезнь легких: современные подходы к терапии. *Медицинский совет*. 2016;(15):6–10. doi: 10.21518/2079-701X-2016-15-6-10.
- Calzetta L., Rogliani P., Matera M.G., Cazzola M. A Systematic Review With Meta-Analysis of Dual Bronchodilation With LAMA/LABA for the Treatment of Stable COPD. *Chest*. 2016;149(5):1181–1196. doi: 10.1016/j.chest.2016.02.646.
- Donohue J.F., Maleki-Yazdi M.R., Kilbride S., Mehta R., Kalberg C., Church A. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir Med*. 2013;107(10):1538–1546. doi: 10.1016/j.rmed.2013.06.001.
- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. Клинические рекомендации Российского респираторного общества: Алгоритм ведения больных ХОБЛ. *Терапия*. 2017;(4):102–106. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/35046>.
- Свидерская Л.Н., Симакова В.М., Демко И.В., Хендогина В.Т., Кудрявцева А.Н., Третьяк Т.В. и др. Сравнительная оценка организации контроля доступности и качества оказания медицинской помощи в условиях краевой консультативной поликлиники. *Сибирское медицинское обозрение*. 2016;(5):53–64. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27487911>.
- Singh D., Ferguson G.T., Bolitschek J., Grönke L., Hallmann C., Bennett N. et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med*. 2015;109(10):1312–1319. doi: 10.1016/j.rmed.2015.08.002.
- Трущенко Н.В., Сопова М.И., Сопова В.И. Фенотипы хронической обструктивной болезни легких – путь к персонализированной терапии. *Практическая пульмонология*. 2019;(3):32–39. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42211538>.
- Blair H.A., Deeks E.D. Umeclidinium/vilanterol: a review of its use as maintenance therapy in adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2015;75(1):61–74. doi: 10.1007/s40265-014-0326-1.
- Feldman G.J., Sousa A.R., Lipson D.A., Tombs L., Barnes N., Riley J.H. et al. Comparative Efficacy of Once-Daily Umeclidinium/Vilanterol and

- Tiotropium/Olodaterol Therapy in Symptomatic Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Study. *Adv Ther.* 2017;34(1):2518–2533. doi: 10.1007/s12325-017-0626-4.
24. Calzetta L., Matera M.G., Cazzola M., Rogliani P. Optimizing the Development Strategy of Combination Therapy in Respiratory Medicine: From Isolated Airways to Patients. *Adv Ther.* 2019;36(12):3291–3298. doi: 10.1007/s12325-019-01119-w.
 25. Толкушин А.Г., Погудина Н.Л. Фармакоэкономический анализ лекарственного лечения хронической обструктивной болезни легких: вилантерол + умеклидиния бромид по сравнению с другими комбинациями длительно действующих β -агонистов и антихолинэргетиков. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2018;3(3):75–88. doi: 10.31556/2219-0678.2018.33.3.075-088.
 26. Зыков К.А., Овчаренко С.И. Подходы к лекарственной терапии больных ХОБЛ стабильного течения: предлагаемый алгоритм лечения. *Медицинский совет.* 2015;(17):24–31. doi: 10.21518/2079-701X-2015-17-24-31.
 27. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. Максимальная бронходилатация со старта терапии хронической обструктивной болезни легких: влияние на течение заболевания. *Пульмонология.* 2016;26(5):604–609. doi: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-604-609.
-
- ## References
1. Kulik E.G., Pavlenko V.I., Naryshkina S.V. The probabilistic assessment of exacerbations in patients with COPD of low risk category on the background of prolonged treatment with roflumilast. *Amurskiy meditsinskiy zhurnal = Amur Medical Journal.* 2019;3(3):19–22. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41440324>.
 2. Zyryanov S.K., Galatnova Y.A. Clinical and economic evaluation of using fixed dose dual bronchodilator combination tiotropium/olodaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskiy совет = Medical Council.* 2018;(6):61–65. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-6-61-65.
 3. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S., Galkin B.V., Manakov L.G., Antonini P. et al. Chronic respiratory pulmonary diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J COPD.* 2014;9(1):963–974. doi: 10.2147/COPD.S67283.
 4. Demko I.V., Mamayeva M.G., Gordeyeva N.V., Solovyeva I.A., Kraposhina A. Yu. Clinical experience of using double bronchodilation therapy in patients with COPD. *Meditsinskiy совет = Medical Council.* 2019;(15):7–10. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-7-10.
 5. Romanovskikh Anna G., Belotserkovskaya Yu.G., Sturt E.A. Modern approaches to pharmacotherapy of chronic obstructive pulmonary disease: the role of fixed combined medications. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine (Russian Journal).* 2015;93(12):38–43. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25401657>.
 6. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Vizel A.A., Zyryanov S.K., Ignatova G.L. et al. New opportunities for prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Russian Respiratory Society Expert Opinion. *Pulmonologiya = Pulmonology.* 2017;27(1):108–113. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-108-113.
 7. Sinopalnikov A.I. Fixed-dose combinations of bronchodilators in the treatment of patients with COPD: problem of choice. *Meditsinskiy совет = Medical Council.* 2018;(15):96–100. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-15-96-100.
 8. Riley C.M., Sciurba F.C. Diagnosis and Outpatient Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review. *JAMA.* 2019;321(8):786–797. doi: 10.1001/jama.2019.0131.
 9. Leshchenko I.V. Fixed dose long-acting bronchodilator combinations in chronic obstructive pulmonary disease: safety, effectiveness and cardiovascular system. *Meditsinskiy совет = Medical Council.* 2018;(15):18–26. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-15-18-26.
 10. Calzetta L., Matera M.G., Cazzola M. Pharmacological interaction between LABAs and LAMAs in the respiratory tract: optimization of synergy. *Eur J Pharmacol.* 2015;(761):168–173. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.05.020.
 11. Ferguson G.T., Flezar M., Korn S., Korducki L., Grönke L., Abrahams R., Buhl R. Efficacy of tiotropium+olodaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease by initial disease severity and treatment intensity: a post hoc analysis. *Adv Ther.* 2015;32(6):523–536. doi: 10.1007/s12325-015-0218-0.
 12. Beeh K.M., Westernman J., Kirsten A.M., Hébert J., Grönke L., Hamilton A. et al. The 24h lung function profile of once daily tiotropium and olodaterol fixed dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;(32):53–59. doi: 10.1016/j.pupt.2015.04.002.
 13. Ignatova G.L., Antonov V.N. Nebulizer therapy for lung diseases. *Meditsinskiy совет = Medical Council.* 2020;(11):102–106. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-102-106.
 14. Cazzola M., Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting β 2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther.* 2010;23(4):257–267. doi: 10.1016/j.pupt.2010.03.003.
 15. Vizel A.A., Vizel I.Y., Bakunina E.A. Chronic obstructive pulmonary disease. modern approaches to therapy. *Meditsinskiy совет = Medical Council.* 2016;(15):6–10. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-15-6-10.
 16. Calzetta L., Rogliani P., Matera M.G., Cazzola M. A Systematic Review With Meta-Analysis of Dual Bronchodilation With LAMA/LABA for the Treatment of Stable COPD. *Chest.* 2016;149(5):1181–1196. doi: 10.1016/j.chest.2016.02.646.
 17. Donohue J.F., Maleki-Yazdi M.R., Kilbride S., Mehta R., Kalberg C., Church A. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir Med.* 2013;107(10):1538–1546. doi: 10.1016/j.rmed.2013.06.001.
 18. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S. Clinical guidelines of Russian respiratory society: algorithm for the management of patients with COPD. *Terapiya = Therapy.* 2017;(4):102–106. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/archive/article/35046>.
 19. Sviderskaya L.N., Simakova V.M., Demko I.V., Khendogina V.T., Kudryavtseva A.N., Tretyak T.S. et al. Comparative analysis of organising the control at availability and quality of health care in regional consultative polyclinic. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review.* 2016;(5):53–64. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27487911>.
 20. Singh D., Ferguson G.T., Bolitschek J., Grönke L., Hallmann C., Bennett N. et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med.* 2015;109(10):1312–1319. doi: 10.1016/j.rmed.2015.08.002.
 21. Trushenko N.V., Sopova M.I., Sopova V.I. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes – the way to personalized therapy. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology.* 2019;(3):32–39. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42211538>.
 22. Blair H.A., Deeks E.D. Umeclidinium/vilanterol: a review of its use as maintenance therapy in adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs.* 2015;75(1):61–74. doi: 10.1007/s40265-014-0326-1.
 23. Feldman G.J., Sousa A.R., Lipson D.A., Tombs L., Barnes N., Riley J.H. et al. Comparative Efficacy of Once-Daily Umeclidinium/Vilanterol and Tiotropium/Olodaterol Therapy in Symptomatic Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Study. *Adv Ther.* 2017;34(1):2518–2533. doi: 10.1007/s12325-017-0626-4.
 24. Calzetta L., Matera M.G., Cazzola M., Rogliani P. Optimizing the Development Strategy of Combination Therapy in Respiratory Medicine: From Isolated Airways to Patients. *Adv Ther.* 2019;36(12):3291–3298. doi: 10.1007/s12325-019-01119-w.
 25. Tolkuшин А. Г., Погудин Н. Л. Фармакоэкономический анализ лекарственной терапии хронической обструктивной болезни легких: Умеклидиния бромид/Вилантерол по сравнению с другими комбинациями длительно действующих β -агонистов и антихолинэргетиков. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2018;3(3):75–88. doi: 10.31556/2219-0678.2018.33.3.075-088.
 26. Зыков К.А., Овчаренко С.И. Подходы к лекарственной терапии больных ХОБЛ стабильного течения: предлагаемый алгоритм лечения. *Медицинский совет.* 2015;(17):24–31. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-17-24-31.
 27. Avdeev S.N., Aisanov Z.R. Maximal bronchodilation with starting therapy of chronic obstructive pulmonary disease: an influence on the course of the disease. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology.* 2016;26(5):604–609. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-604-609.

Информация об авторах:

Демко Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; заведующая легочным центром, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3; e-mail: demko64@mail.ru

Гордеева Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-пульмонолог, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3; e-mail: natagorday@yandex.ru

Крапошина Ангелина Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-пульмонолог, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

Мамаева Марина Геннадьевна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-пульмонолог, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3; e-mail: marinamamaeva101@rambler.ru

Соловьева Ирина Анатольевна, д.м.н., проректор по учебной работе, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-пульмонолог, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

Information about the authors:

Irina V. Demko, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of hospital therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Head of Pulmonary Allergology Center, Regional Clinical Hospital; 3, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; e-mail: demko64@mail.ru

Natalia V. Gordeeva, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Department of hospital therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Regional Clinical Hospital; 3, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; e-mail: natagorday@yandex.ru

Angelina Yu. Kraposhina, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Department of hospital therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Regional Clinical Hospital; 3, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

Marina G. Mamaeva, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of Department of hospital therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Regional Clinical Hospital; 3, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; e-mail: marinamamaeva101@rambler.ru

Irina A. Solovieva, Dr. of Sci. (Med.), Vice-rector for academic Affairs, Associate Professor of Department of hospital therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Regional Clinical Hospital; 3, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

Актуальные вопросы диагностики, обследования и лечения больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией в различных странах и континентах

В.В. Салухов, М.А. Харитонов, Е.В. Крюков, Т.В. Степанова, А.В. Николаев, Ю.В. Рудаков, А.Б. Богомолов, А.А. Чугунов✉, e-mail: alexandrchugun@yandex.ru

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

Отсутствие эффективных этиотропных методов лечения и профилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19), ставшей причиной пандемии в 2020 г., определяет актуальность обзора исследований препаратов этиотропной и патогенетической терапии. У большинства пациентов диагностируется пневмония, особенно тяжело протекает заболевание у лиц с сопутствующими хроническими заболеваниями, т.к. COVID-19 приводит к их декомпенсации, что может закончиться летальным исходом. Для оценки факторов риска смертности учеными разрабатываются программы, чтобы своевременно перевести пациента на соответствующее лечение. В настоящей статье проанализирована клиническая эффективность применения различных средств этиотропного и патогенетического лечения новой коронавирусной инфекции на основе данных международных исследований. Этиотропные препараты, использовавшиеся в начале пандемии, не показали своей эффективности в отношении уменьшения сроков лечения, развития летального исхода, а также предупреждения перехода на использование механической вентиляции легких. Описаны исследования вакцин от новой коронавирусной инфекции, разработанные в Российской Федерации, США, Германии и Великобритании, которые показали наибольшую эффективность (более 90%) в предотвращении COVID-19. Всемирная организация здравоохранения инициировала международное клиническое исследование SOLIDARITY, согласно результатам которого все препараты, участвовавшие в испытаниях, незначительно влияют или вообще не влияют на общую смертность, наступление потребности в вентиляции легких и на сроки пребывания в больнице госпитализированных пациентов. На данный момент эффективность в отношении тяжелой и критической формы COVID-19 доказали только системные глюкокортикостероиды. Таким образом, эффективных этиотропных препаратов для лечения COVID-19 не разработано, однако ведутся активные поиски данных средств и разработка вакцин для профилактики заболеваемости коронавирусной инфекцией.

Ключевые слова: SARS-COV-2, COVID-19, пневмония, вакцинопрофилактика, этиотропная терапия, клинические исследования, противовирусные средства, глюкокортикостероиды

Для цитирования: Салухов В.В., Харитонов М.А., Крюков Е.В., Степанова Т.В., Николаев А.В., Рудаков Ю.В., Богомолов А.Б., Чугунов А.А. Актуальные вопросы диагностики, обследования и лечения больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией в различных странах и континентах. *Медицинский совет.* 2020;(21):96–102. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-96-102.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Topical issues of diagnostics, examination and treatment of patients with COVID-19-associated pneumonia in different countries and continents

Vladimir V. Salukhov, Mikhail A. Kharitonov, Evgeniy V. Kryukov, Tatyana V. Stepanova, Andrey V. Nikolaev, Yuri V. Rudakov, Alexey B. Bogomolov, Alexander A. Chugunov✉, e-mail: alexandrchugun@yandex.ru

Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

The lack of effective etiotropic methods of treatment and prevention of the new coronavirus infection (COVID-19), which caused the pandemic in 2020, determines the relevance of the review of researches of medicines for etiotropic and pathogenetic therapy. Most patients are diagnosed with pneumonia, the disease is especially difficult in people with concomitant chronic diseases, since COVID-19 leads to their decompensation, which can lead to death. To assess risk factors for mortality, scientists are developing programs to transfer the patient to appropriate treatment in a timely manner. This article analyzes the clinical efficacy of various agents for etiotropic and pathogenetic treatment of a new coronavirus infection based on data from international researches. Etiotropic medicines used at the beginning of the pandemic did not show their effectiveness in reducing the duration of treatment, the development of death, and preventing the transition to the use of mechanical ventilation. There are described researches of vaccines against a new coronavirus infection, developed in the Russian Federation, the USA, Germany and the UK, which showed the greatest efficiency (more than 90%) in preventing COVID-19. The World Health Organization initiated the international clinical research SOLIDARITY, according to which all medicines participating in the trials have little or no effect on overall mortality, the onset of ventilation requirements and the length of hospital stay in

hospitalized patients. Now, only systemic glucocorticosteroids have proven effective against severe and critical forms of COVID-19. Thus, effective etiotropic drugs for the treatment of COVID-19 have not been developing, however, an active search for these funds and the development of vaccines to prevent the incidence of coronavirus infection are underway.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, pneumonia, vaccine prophylaxis, etiotropic therapy, clinical research, antiviral medicine, glucocorticosteroids

For citation: Salukhov V.V., Stepanova T.V., Kryukov E.V., Nikolaev A.V., Rudakov Yu.V., Bogomolov A.B., Chugunov A.A. Topical issues of diagnostics, examination and treatment of patients with covid-19-associated pneumonia in various countries and continents. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):96–102. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-96-102.

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

ВВЕДЕНИЕ

За последние двадцать лет в мире возникли три вспышки инфекционных заболеваний, вызванных корона-вирусами: SARS-CoV (2002–2004 гг.), ставший причиной развития тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС), MERS-CoV – ближневосточный респираторный синдром (2012 г. – по настоящее время) и SARS-CoV-2 (2019 г.)¹ [1]. Коронавирусная инфекция (COVID-19), вызвавшая пандемию в 2020 г., обусловлена РНК-вирусом SARS-CoV-2 семейства *Coronaviridae*, который имеет на 79% идентичный геном с SARS-CoV. В связи с высокой патогенностью этот вирус отнесен ко второй группе патогенности.

Российская Федерация по числу зараженных находится на 5-м месте в мире, уступая США, Индии, Бразилии и Франции². В связи с высоким уровнем смертности и отсутствием специфического и эффективного лечения COVID-19 вызвал серьезную озабоченность всего медицинского сообщества. Всемирная организация здравоохранения 11 марта 2020 г. объявила пандемию новой коронавирусной инфекции.

По данным различных авторов, описывающих клиническую картину COVID-19, у большинства госпитализированных пациентов диагностируется пневмония. Инкубационный период заболевания оценивается в 4 дня (межквартильный диапазон: от 2 до 7 дней) [2]. Некоторые исследования показывают более широкий диапазон инкубационного периода – до 14 дней. В дебюте заболевания у пациентов чаще всего возникают следующие симптомы: лихорадка (77–98%), кашель (46–82%), миалгия или утомляемость (11–69%) и одышка (3–55%) [3, 4].

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ИНФЕКЦИИ И ФАКТОРЫ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ

Выделяют следующие степени тяжести клинических проявлений COVID-19: 1) легкую: у пациентов клинические симптомы отсутствуют либо не выражены, на рентген- и КТ-изображениях нет признаков пневмонии; 2) среднетяжелую: у пациентов имеются клиничко-рентгенологические признаки пневмонии без дыхательной недостаточности; 3) тяжелую: у пациентов имеются клиничко-

рентгенологические признаки острого респираторного дистресс-синдрома (пневмонии с острой дыхательной недостаточностью) 4) критическую: наличие сепсиса, септического (инфекционно-токсического) шока; ДВС-синдрома, тромбозов и тромбоэмболии.

COVID-19 – системное заболевание, которое в первую очередь поражает эндотелий сосудов. У части пациентов с COVID-19, особенно при отсутствии квалифицированного и индивидуального лечения, может развиваться полиорганная недостаточность, даже у лиц в возрасте моложе 60 лет, не имеющих сопутствующей патологии [5]. COVID-19 опасен тем, что приводит к декомпенсации сопутствующих хронических заболеваний пациентов.

В связи с этим специалисты всего мира разрабатывают программы для оценки факторов риска летального исхода при коронавирусной инфекции. Так, в Великобритании была создана платформа OpenSAFELY для оценки предикторов смертности, основанная на медицинских данных 17 млн пациентов и 10,9 тыс. летальных исходов, связанных с COVID-19. В ходе исследования были выявлены следующие факторы, связанные с тяжестью заболевания и смертностью: возраст старше 60 лет, мужской пол, ожирение, сахарный диабет, тяжелая степень бронхиальной астмы, заболевания дыхательных путей, хроническая сердечная недостаточность, заболевания печени, почек, инсульт, деменция и другие неврологические заболевания, хроническая болезнь почек, аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, волчанка или псориаз) и прочие иммунодепрессивные состояния [6], что согласуется с результатами исследований, проведенных во многих странах мира [7–12].

Госпитализированные пациенты с COVID-19 наиболее часто имели лейкопению (25%) и лимфопению (63%), повышенные уровни аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы (37%) в крови. У большинства пациентов на момент поступления в стационар прокальцитонин был в пределах референтных значений (<0,1 нг/мл), однако у части пациентов в случае присоединения бактериальной флоры регистрируется повышение его уровня в крови [3]. Вторичная бактериальная инфекция диагностировалась у пациентов с нозокомиальной пневмонией или бактериемией, что подтверждалось положительным бактериологическим исследованием материалов, взятых из нижних дыхательных путей (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж) или образцов крови, полученных ≥ 48 ч от момента поступления в стационар.

¹ ВОЗ EMRO. Ситуация с MERS, январь 2020 г. MERS-CoV. Эпидемические и пандемические заболевания. Available at: www.emro.who.int/pandemic-epidemic-diseases/mers-cov/mers-situation-update-january-2020.html.

² WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Режим доступа: covid19.who.int.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

Имеющиеся на сегодня сведения о результатах терапии всеми препаратами не позволяют сделать однозначный вывод об их эффективности или неэффективности лечения пациентов с COVID-19, в связи с чем их применение допустимо по решению врачебной комиссии в установленном порядке, в случае если потенциальная польза для пациента превысит риск их применения³.

В Китайской Народной Республике после выявления первых заболевших COVID-19 для лечения использовали следующие группы препаратов: большинству пациентов внутривенно вводили антибиотики, а 36% получали терапию осельтамивиром; системные глюкокортикоиды (ГК) применялись в 18% случаев, причем доля пациентов с тяжелым течением составила 44%, а пациентов с легкой и средней степенью тяжести заболевания – 13% соответственно; кислородная терапия была назначена 41%. Механическая вентиляция была инициирована у большого числа пациентов с тяжелым течением заболевания: неинвазивная вентиляция (32,4%), инвазивная вентиляция (14,5%). ЭКМО выполнялась 0,5% пациентам с тяжелым течением COVID-19. Средняя продолжительность госпитализации составила 12,0 дня (в среднем 12,8). Во время госпитализации у большинства пациентов диагностирована пневмония (91,1%), затем следуют ОРДС (3,4%) и шок (1,1%) [2].

В России лечение COVID-19 проводится в соответствии с международными рекомендациями и локальными правовыми актами [13]. В качестве этиотропной терапии могут применяться фавипиравир, ремдесивир, умифеновир, гидроксихлорохин, азитромицин (в сочетании с гидроксихлорохином), интерферон-альфа⁴.

По данным реестра клинических исследований ClinicalTrials.gov, 29 исследований было направлено на изучение эффективности применения фавипиравира при COVID-19. В РФ было проведено открытое рандомизированное многоцентровое клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности применения этого препарата у 168 пациентов с COVID-19 легкой и среднетяжелой формы в возрасте от 18 до 60 лет. Пациенты были рандомизированы на две группы: первая получала фавипиравир по 1 800 мг 2 раза в день в 1-й день, далее со 2-го по 10-й день по 800 мг 2 раза в день; вторая – стандартную терапию: умифеновир + интраназальный интерферон альфа-2b или гидроксихлорохин до 10 дней. При анализе полученных результатов было выявлено, что применение фавипиравира сокращало медиану времени нахождения пациентов в стационаре на 4 дня. Клиническое улучшение на 7-е сут. у пациентов, принимавших фавипиравир, наступало в 1,5 раза чаще (52,7%) по сравнению с группой, получавшей стандартную терапию (35,7%). Таким образом, применение фавипиравира у пациентов с COVID-19 легкого и среднетяжелого течения

доказало свою эффективность [14]. В России данный препарат выпускается под торговыми названиями Ареплививр и Коронавир.

Изначально для лечения COVID-19 во всем мире применялись противомаларийные препараты – хлорохин и гидроксихлорохин ввиду показанной *in vitro* их противовирусной активности против SARS-CoV-2. В рамках контролируемого открытого исследования по оценке терапии COVID-19 (RECOVERY) была доказана неэффективность данных препаратов в отношении снижения риска смертности и использования инвазивной вентиляции легких [15].

Ремдесивир – это ингибитор РНК-полимеразы, обладающий мощной противовирусной активностью *in vitro* в отношении SARS-CoV и MERS-CoV, что указывает на его возможную эффективность в отношении COVID-19. Ранее он использовался для лечения заболевания, вызванного вирусом Эбола. В США проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование внутривенного использования ремдесивира у взрослых, которые были госпитализированы с COVID-19 и имели доказательства поражения нижних дыхательных путей. Пациенты были распределены для приема ремдесивира (ударная доза 200 мг в 1-й день, затем 100 мг ежедневно в течение 9 дней) или плацебо на срок до 10 дней. Препарат показал свою эффективность в отношении COVID-19, а именно в сокращении сроков выздоровления (10 и 15 дней соответственно), а также в снижении необходимости респираторной поддержки у лиц с дыхательной недостаточностью либо уменьшении сроков использования ИВЛ или экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [16].

Всемирная организация здравоохранения инициировала международное клиническое исследование SOLIDARITY по изучению эффективности препаратов для лечения COVID-19, в котором принимает участие более 12 000 пациентов. В рамках исследования выполняется сравнение четырех вариантов лечения со стандартной схемой для оценки их относительной эффективности в отношении новой коронавирусной инфекции по трем важным критериям исхода заболевания у больных COVID-19: смертности, потребности в искусственной вентиляции легких и продолжительности госпитализации. В исследование включены гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир, интерферон бета-1a и ремдесивир. В ходе изучения из испытания были исключены гидроксихлорохин и лопинавир/ритонавир в связи с их неэффективностью, доказанной в других рандомизированных клинических исследованиях (РКИ).

Помимо SOLIDARITY, исследование эффективности ремдесивира проводилось в таких РКИ, как BIEGEL (США, Европа, Азия), Spinner (SIMPLE MODERATE) (США, Европа, Азия) и Wang (Китай).

20 ноября 2020 г. ВОЗ выдала рекомендацию против использования ремдесивира у госпитализированных больных с COVID-19 независимо от тяжести заболевания после публикации в октябре текущего года предварительных результатов РКИ SOLIDARITY [15].

³ Временные методические рекомендации от 26.10.2020 «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9». Режим доступа: <https://base.garant.ru/74810808>.

⁴ Там же.

Согласно представленным результатам все препараты, участвовавшие в испытаниях, незначительно влияют или вообще не влияют на общую смертность, наступление потребности в вентиляции легких и на сроки пребывания в больнице госпитализированных пациентов. На данный момент эффективность в отношении тяжелой и критической формы COVID-19 доказали только системные ГК⁵.

Таким образом, поиск эффективного препарата, обладающего прямой противовирусной активностью, является актуальнейшей задачей всего научного сообщества.

РКИ RECOVERY, проведенное в течение весны – лета 2020 г., является одним из крупнейших в мире испытаний средств лечения коронавируса. Данное РКИ тестирует ряд потенциальных методов лечения. В группу дексаметазона вошли 2 104 участника, которые получали препарат в дозе от низкой до умеренной (в среднем 6 мг в день в течение 10 дней), вместе с тем проводили сравнение с результатами лечения 4 321 пациентов, которые получали стандартную терапию при коронавирусной инфекции без применения ГК. Было обнаружено, что у пациентов на искусственной вентиляции легких дексаметазон снижает смертность на треть, а у пациентов, которые получали только кислородную терапию, – на одну пятую. Влияния дексаметазона на смертность пациентов, которые не нуждались в дыхательной поддержке, не установлено [17].

В результате этого исследования в Великобритании низкие дозы дексаметазона рекомендованы для лечения COVID-19 у госпитализированных взрослых, получающих кислородную терапию, неинвазивную или инвазивную вентиляцию либо экстракорпоральную мембранную оксигенацию. В России применение системных ГК (таблетки дексаметазон 6 мг/сут, или преднизолон 45 мг/сут, или метилпреднизолон 36 мг/сут, или эквивалентные парентеральные дозы в течение 5–10 дней) рекомендовано для лечения пациентов с уровнем насыщенности крови кислородом (сатурация) – SpO₂ менее 93% в покое при дыхании комнатным воздухом или со среднетяжелым течением COVID-19 в случае наличия поражения легких более 50% по данным КТ (КТ-3, 4) в сочетании с двумя и более признаками: 93% > SpO₂ < 97%; СРБ > 40 мг/л; лихорадка ≥ 38 °С в течение 5 дней. Одноцентровое ретроспективное когортное исследование, выполненное в Испании (группа ГК – 396; контрольная – 67), продемонстрировало, что применение системных ГК в среднем на 10-й день после появления первых симптомов заболевания снизило смертность у пациентов с тяжелым течением COVID-19 на 41%. При этом уровни внутрибольничной смертности не различались у пациентов, получающих ГК по схеме «метилпреднизолон в дозе 1 мг/кг/сут» и пульс-терапию (метилпреднизолон в средней дозе 250 мг/сут 3 дня с постепенной отменой). Однако у пациентов, получающих системные ГК по схеме пульс-терапии, риск возникновения побочных эффектов был значимо выше [18].

Таким образом, еще предстоит выяснить в РКИ: оптимальное время для введения; подгруппу пациентов с

наилучшим соотношением «риск – польза», а также подходящую дозировку и продолжительность терапии системными ГК в различных популяциях больных с COVID-19.

Согласно рекомендациям ВОЗ возможно применение плазмы от доноров-реконвалесcentов (лиц с подтвержденным случаем COVID-19 в стадии выздоровления) – антиковидной плазмы. Эффективность антиковидной плазмы изучена в многочисленных исследованиях и используется во многих странах мира, что прописано в национальных руководствах по лечению COVID-19 [19–22].

По данным временных методических рекомендаций, применение антиковидной плазмы оптимально в период от 3 до 7 дней с момента появления клинических симптомов заболевания у пациентов с положительным результатом на РНК SARS-CoV-2, находящихся в тяжелом состоянии, с проявлениями ОРДС, а также при длительности заболевания более 21 дня при неэффективности проводимого лечения⁶.

В связи с тропностью SARS-CoV-2 к эндотелию сосудов и нарушению свертывающей системы крови COVID-19 проявляется коагулопатиями и синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром). Для профилактики нарушений системы гемостаза всем госпитализированным пациентам назначаются низкомолекулярные гепарины на весь период госпитализации. При риске тромбоэмболических осложнений возможно продление применения прямых антикоагулянтов после выписки.

В ходе всего периода лечения необходимо проводить следующие скрининговые исследования: определение в крови уровня D-димера, протромбинового времени, АЧТВ, фибриногена и количества тромбоцитов. По данным N. Tang, применение низкомолекулярного гепарина у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и сепсис-индуцированной коагулопатией (SIC) или повышенным значением D-димера улучшает прогноз и снижает 28-дневную летальность [23].

Новые потенциальные методы лечения COVID-19 в настоящее время исследуются в рамках нескольких испытаний по всему миру. Из них тоцилизумаб недавно продемонстрировал эффективность у пациентов с тяжелой пневмонией COVID-19. У пациентов с COVID-19 активируется большое количество Т-лимфоцитов и мононуклеарных макрофагов, производящих цитокины, такие как интерлейкин-6 (ИЛ-6), которые связываются с рецептором ИЛ-6 на клетках-мишенях, вызывая цитокиновый шторм и тяжелые воспалительные реакции в легких и других тканях и органах. Тоцилизумаб, как рекомбинантное моноклональное антитело против человеческого рецептора интерлейкина-6 (ИЛ-6), связывается с рецептором ИЛ-6, тем самым предотвращает связывание самого ИЛ-6 с его рецептором и блокирует иммунное повреждение клеток-мишеней.

⁵ WHO. Therapeutics and COVID-19: living guideline, 2020. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/therapeutics-and-covid-19-living-guideline>.

⁶ Временные методические рекомендации от 26.10.2020 «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9». Режим доступа: <https://base.garant.ru/74810808>.

Опыт применения тоцилизумаба показывает, что в первый день после его введения исчезает лихорадка, а затем в течение нескольких дней уменьшается степень дыхательной недостаточности. В течение 5 дней после однократного приема тоцилизумаба 75% пациентов снизили потребление кислорода, а одному пациенту не потребовалась кислородная терапия. КТ грудной клетки демонстрирует, что уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» разрешалось у 90,5% пациентов, получающих антицитокиновую терапию. При этом аномально высокий уровень С-реактивного белка в крови значительно снижался у 84,2% пациентов [24].

Есть мнение, что рибавирин может быть эффективен для лечения коронавирусной инфекции из-за его широкого спектра ингибирования РНК-вирусов. Недавно выполненное исследование на 115 пациентах с тяжелой COVID-19 (группа рибавирина – 44 пациента; контрольная – 71) показало, что внутривенная терапия рибавирином не связана с улучшением времени отрицательной конверсии для теста SARS-CoV2 или снижением уровня смертности. Однако эти результаты должны быть проверены в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях. Эффект применения рибавирина у пациентов с легкой формой инфекции SARS-CoV-2 также требует дальнейшего изучения [25].

Антибактериальная терапия продолжает занимать важное место в рекомендациях Руководства Американского торакального общества и Общества инфекционных заболеваний Америки по лечению взрослых с внебольничной пневмонией (ВП), потому что до пандемии COVID-19 бактериальные причины ВП были связаны с самой высокой смертностью, а эмпирическая антибактериальная терапия доказала свою эффективность и спасла жизни.

Бактериальные патогены, вызывающие ВП, часто колонизируют верхние дыхательные пути и оппортунистически инфицируют легкие во время респираторного заболевания. Следовательно, один и тот же спектр патогенов, включая *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*, следует учитывать у пациентов с пневмонией, связанной с COVID-19. Для стационарных пациентов с низким риском (как правило, находящихся на общих медицинских этажах) в руководстве рекомендуется использовать β-лактамы (например, ампициллин-сульбактам, цефтриаксон или цефотаксим), а также макролиды (азитромицин или кларитромицин) или доксициклин в качестве комбинированной терапии или респираторный фторхинолон (левофлоксацин или моксифлоксацин) в качестве монотерапии.

Для стационарных пациентов с высоким риском (обычно находящихся в отделении интенсивной терапии) в руководстве рекомендуется использовать β-лактамы + макролид или β-лактамы + фторхинолон. Эти же рекомендации по выбору антимикробных препаратов применимы к пациентам с COVID-19 в случае наличия клинических признаков присоединения бактериальной инфекции (лейкоцитоз ≥ 10 тыс/мкл, палочкоядер-

ный сдвиг $\geq 6\%$, гнойная мокрота, повышение прокальцитонина $\geq 0,5$ нг/мл) [26, 27].

Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) эффективно использовался в качестве дополнительного лекарственного средства при лечении тяжелой пневмонии, вызванной гриппом, но существуют разногласия относительно целесообразности его применения при COVID-19-пневмонии. В ретроспективном исследовании, выполненном в Китае, изучена эффективность применения ВВИГ у 58 пациентов с тяжелым или критическим течением COVID-19. Согласно результатам исследования использование ВВИГ в течение 48 ч после госпитализации не только снизило частоту использования различных методов ИВЛ, но и значительно сократило продолжительность пребывания пациентов в стационаре и в отделении интенсивной терапии, что привело к снижению смертности [28].

Временные рекомендации ВОЗ рекомендуют выполнять экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО) пациентам с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), связанным с COVID-19⁷.

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

Перспективным является исследование по разработке вакцины от новой коронавирусной инфекции, проводимое во многих странах мира. Российская Федерация первой объявила о создании двухкомпонентной вакцины Gam-COVID-Vac Lyo (Спутник V), разработанной в Национальном исследовательском центре эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи. В состав вакцины входят вектор рекомбинантного аденовируса типа 26 (rAd26) и вектор рекомбинантного аденовируса типа 5 (rAd5), несущие ген SARS-CoV-2. В ходе первых промежуточных анализов данных эффективность данного препарата оценивается в 92% [29]. Вакцина получила свидетельство о регистрации от Министерства здравоохранения России 11 августа 2020 г. и может использоваться для вакцинации населения в России. Пострегистрационные клинические исследования вакцины Спутник V с привлечением более 40 тыс. человек были запущены в России и Беларуси 25 августа 2020 г. К исследованиям также присоединились ряд стран, среди которых ОАЭ, Индия, Венесуэла, Египет и Бразилия⁸.

Помимо отечественной вакцины, двумя фармацевтическими гигантами BioNTech SE (Германия) и Pfizer (США) были разработаны две вакцины на основе мРНК: BNT162b1 и BNT162b2. Во время проведения вакцинации добровольцев препаратом BNT162b1 были выявлены нежелательные системные реакции, в связи с чем дальнейшее исследование данного препарата было прекращено [30]. В первом промежуточном анализе эффек-

⁷ Временные методические рекомендации от 26.10.2020 «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9». Режим доступа: <https://base.garant.ru/74810808>.

⁸ Клинические испытания. Официальный сайт вакцины против COVID-19 Sputnik V. Режим доступа: <https://sputnikvaccine.com/rus/about-vaccine/clinical-trials>.

тивность вакцина BNT162b2 на 9 ноября 2020 г. оказалась более чем на 90% эффективна в предотвращении COVID-19 у участников без доказательств предшествующей инфекции SARS-CoV-2. Клиническое исследование 3-й фазы BNT162b2 началось 27 июля, и на сегодняшний день в нем приняли участие 43 538 участников, из которых 38 955 получили вторую дозу вакцины-кандидата по состоянию на 8 ноября 2020 г.

В Великобритании под руководством Оксфордского университета проводится слепое рандомизированное контролируемое испытание в пяти исследовательских центрах вакцины с вектором аденовируса шимпанзе (ChAdOx1 nCoV-19), экспрессирующей спайковый белок SARS-CoV-2. Согласно данным, препарат имеет высокую реактогенность, в связи с чем дополнительно некоторым испытуемым назначался парацетамол⁹.

⁹ ISRCTN – ISRCTN89951424: A phase III study to investigate a vaccine against COVID-19. Available at: <http://www.isrctn.com/ISRCTN89951424>.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при обилии разработок и исследований, направленных на выбор лекарственных препаратов и создание оптимальной схемы лечения и профилактики новой коронавирусной инфекции, идеальных препаратов и их комбинаций до сих пор не найдено. Более того, практика одновременного применения препаратов с различными механизмами действия, не имеющих соответствующих показаний к назначению при новой коронавирусной инфекции, затрудняет оценку их эффективности и нежелательных явлений вследствие возникающих сложных межлекарственных взаимодействий. Однако мы надеемся, что поисковая работа, которую ведут исследователи всего мира, позволит как можно скорее найти окончательное решение о выборе оптимальной стратегии лечения этого опасного и контагиозного заболевания.



Поступила / Received 04.12.2020

Поступила после рецензирования / Revised 10.12.2020

Принята в печать / Accepted 14.12.2020

Список литературы / References

1. Веселова Е.И., Русских А.Е., Каминский Г.Д., Ловачева О.В., Самойлова А.Г., Васильева И.А. Новая коронавирусная инфекция. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(4):6–14. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-4-6-14.
2. Veselova E.I., Russkikh A.E., Kaminskiy G.D., Lovacheva O.V., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. Novel coronavirus infection. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(4):6–14. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-4-6-14.
3. Guan WJ., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
4. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
5. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
6. Marini JJ., Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory distress. *JAMA*. 2020;323(22):2329–2330. doi: 10.1001/jama.2020.6825.
7. Williamson EJ., Walker AJ., Bhaskaran K., Bacon S., Bates C., Morton C.E. et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430–436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4.
8. Цинзерлинг В.А., Васькова М.А., Васильева М.В., Исаков А.Н., Луговская Н.А., Наркевич Т.А. и др. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Журнал инфектологии*. 2020;12(2):5–11. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11.
9. Zinserling V.A., Vashukova M.A., Vasilyeva M.V., Isakov A.N., Lugovskaya N.A., Narkevich T.A. et al. Issues of pathology of a new coronavirus infection CoVID-19. *Zhurnal infektologii = Journal Infectology*. 2020;12(2):5–11. (In Russ.) doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11.
10. Mikami T., Miyashita H., Yamada T., Harrington T.M., Steinberg D., Dunn A. et al. Risk factors for mortality in patients with COVID-19 in New York City. *J Gen Intern Med*. 2020;1–10. doi: 10.1007/s11606-020-05983-z.
11. Soares R.C.M., Mattos L.R., Raposo L.M. Risk factors for hospitalization and mortality due to COVID-19 in Espírito Santo State, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(3):1184–1190. doi: 10.4269/ajtmh.20-0485.
12. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
13. Yadav A.S., Li Y., Bose S., Iyengar R., Bunyavanich S., Pandey G. Clinical features of COVID-19 mortality: development and validation of a clinical prediction model. *Lancet Digit Health*. 2020;2(10):516–525. doi: 10.1016/S2589-7500(20)30217-X.
14. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., Guo Q. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91–95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
15. Pan H., Peto R., Henao-Restrepo A.M., Preziosi M.P., Sathiyamoorthy V., Abdoal Karim Q. et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – Interim WHO Solidarity trial results. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2023184.
16. Балькова Л.А., Грановская М.В., Заславская К.Я., Симаккина Е.Н., Агафья А.С., Иванова А.Ю. и др. Новые возможности направленной противовирусной терапии COVID-19: результаты многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата Арепливир. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2020;9(3):16–29. doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-3-16-29.
17. Balykova L.A., Granovskaya M.V., Zaslavskaya K.Ya., Simakina E.N., Agafina A.S., Ivanova A.Yu. et al. New possibilities for targeted antiviral therapy for COVID-19. Results of a multicenter clinical study of the efficacy and safety of using the drug Areplivir. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye = Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2020;9(3):16–29. (In Russ.) doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-3-16-29.
18. Horby P., Mafham M., Linsell L., Bell J.L., Staplin N., Emberson J.R. et al. Effect of Hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2030–2040. doi: 10.1056/NEJMoa2022926.
19. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E., Mehta A.K., Zingman B.S., Katil A.C. et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – final report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813–1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
20. Ledford H. Coronavirus breakthrough: dexamethasone is first drug shown to save lives. *Nature*. 2020;582(7813):469. doi: 10.1038/d41586-020-01824-5.
21. Fernández-Cruz A., Ruiz-Antorán B., Muñoz-Gómez A., Sancho-López A., Mills-Sánchez P., Centeno-Soto G.A. et al. A retrospective controlled cohort study of the impact of glucocorticoid treatment in SARS-CoV-2 infection mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(9):e01168–e01620. doi: 10.1128/AAC.01168-20.
22. Chen L., Xiong J., Bao L., Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):398–400. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30141-9.
23. Liu S.T., Lin H.M., Baine I., Wajnberg A., Gumprecht J.P., Rahman F. et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control study. *Nat Med*. 2020;26(11):1708–1713. doi: 10.1038/s41591-020-1088-9.
24. Salazar E., Christensen P.A., Graviss E.A., Nguyen D.T., Castillo B., Chen J. et al. Treatment of coronavirus disease 2019 patients with convalescent plasma reveals a signal of significantly decreased mortality. *Am J Pathol*. 2020;190(11):2290–2303. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.08.001.
25. Ye M., Fu D., Ren Y., Wang F., Wang D., Zhang F. et al. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020;92(10):1890–1901. doi: 10.1002/jmv.25882.
26. Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094–1099. doi: 10.1111/jth.14817.
27. Xu X., Han M., Li T., Sun W., Wang D., Fu B. et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(20):10970–10975. doi: 10.1073/pnas.2005615117.

25. Tong S., Su Y., Yu Y., Wu C., Chen J., Wang S., Jiang J. Ribavirin therapy for severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(3):106–114. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106114.
26. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C., Anzueto A., Brozek J., Crothers K. et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):45–67. doi: 10.1164/rccm.201908-1581ST.
27. Metlay J.P., Waterer G.W. Treatment of community-acquired pneumonia during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):304–305. doi: 10.7326/M20-2189.
28. Xie Y., Cao S., Dong H., Li Q., Chen E., Zhang W. et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. *J Infect*. 2020;81(2):318–356. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.044.
29. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Zubkova O.V., Tukhvatullin A.I., Shcheblyakov D.V., Dzharullaeva A.S. et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020;396(10255):887–897. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3.
30. Walsh E.E., Frenck R., Falsey A.R., Kitchin N., Absalon J., Gurtman A. et al. RNA-based COVID-19 vaccine BNT162b2 selected for a pivotal efficacy study. Preprint. *medRxiv*. 2020;2020.08.17.20176651. doi: 10.1101/2020.08.17.20176651.

Информация об авторах:

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0003-1851-0941; SPIN-код: 4531-6011; e-mail: vlasaluk@yandex.ru

Харитонов Михаил Анатольевич, д.м.н., профессор 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-6521-7986; SPIN-код: 7678-2278; e-mail: micjul11@yandex.ru

Крюков Евгений Владимирович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, начальник, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-8396-1936; e-mail: evgeniy.md@mail.ru

Степанова Татьяна Валерьевна, курсант 6-го курса факультета подготовки врачей (для Сухопутных, Ракетных и Воздушно-десантных войск), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0001-7177-2575; SPIN-код: 3580-0596; e-mail: stepanovatatyana1998@gmail.com

Николаев Андрей Владимирович, к.м.н., старший преподаватель 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0003-3209-3742; SPIN-код: 5622-1765; e-mail: nikolaevpulmdoc@mail.ru

Рудаков Юрий Викторович, к.м.н., преподаватель 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0001-7914-6173; SPIN-код: 5864-3853; e-mail: rudakov_yura@mail.ru

Богомолов Алексей Борисович, к.м.н., преподаватель 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-6110-1097; SPIN-код: 4175-2774; e-mail: bg-ab@mail.ru

Чугунов Александр Алексеевич, адъюнкт при 1-й кафедре (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-2532-6133; SPIN-код: 3839-7619; e-mail: alexandrchugun@yandex.ru

Information about the authors:

Vladimir V. Salukhov, Dr. of Sci. (Med.), Head at the 1st Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0003-1851-0941; e-mail: vlasaluk@yandex.ru

Mikhail A. Kharitonov, Dr. of Sci. (Med.), Professor at the 1st Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-6521-7986; e-mail: micjul11@yandex.ru

Evgeniy V. Kryukov, Corresponding Member RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-8396-1936; e-mail: evgeniy.md@mail.ru

Tatyana V. Stepanova, Cadet of the medical training (for Land, Missile, and Airborne Forces), Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-7177-2575; e-mail: olga-dantseva2012@yandex.ru

Andrey V. Nikolaev, Cand. of Sci. (Med.), Senior Lecturer at the 1st Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0003-3209-3742; e-mail: nikolaevpulmdoc@mail.ru

Yuri V. Rudakov, Cand. of Sci. (Med.), Lecturer at the 1st Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-7914-6173; e-mail: rudakov_yura@mail.ru

Alexey B. Bogomolov, Cand. of Sci. (Med.), Lecturer at the 1st Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-6110-1097; e-mail: bg-ab@mail.ru

Alexander A. Chugunov, Adjunct at the 1st Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-2532-6133; e-mail: alexandrchugun@yandex.ru

Пути профилактики острой вирусной инфекции и ее бактериальных осложнений

Г.В. Лавренова¹, ORCID: 0000-0002-3537-0226, e-mail: lavrenovagv@yandex.ru

М.С. Зайнчуковский², ORCID: 0000-0001-8368-605X

К.Ц. Жамакочян¹, ORCID: 0000-0003-3120-4906, e-mail: kristina.voita@mail.ru

М.И. Малышева¹, ORCID: 0000-0002-0341-7325, e-mail: marinamalyshevaigorevna@gmail.com

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

² Городская многопрофильная больница №2; 194354, Россия, Санкт-Петербург, Учебный переулок, д. 5

Резюме

Вирусы группы ОРВИ, тропные к эпителию верхних дыхательных путей, способны в известной степени угнетать функцию мукоцилиарной системы, что способствует присоединению бактериальной инфекции. Таким образом, при респираторных воспалительных заболеваниях инфекция чаще всего сочетанная. А значит, встает вопрос о подходах к лечению бактериальных осложнений лор-органов на этапе профилактики развития осложнений ОРВИ.

Существенный рост заболеваемости хроническим синуситом отмечается в течение последних 10 лет. По данным А.И. Крюкова и соавт., частота развития воспалительных заболеваний околоносовых пазух, хронизация процесса не имеет тенденции к снижению, чему способствуют неблагоприятная экологическая обстановка, рост аллергических и вирусных респираторных заболеваний, нерациональное питание, к которому организм эволюционно не приспособлен. Обострению хронического синусита способствует множество факторов, но пусковым моментом практически всегда служат вирусные инфекции. Обострение, как правило, начинается с вирусного ринита, который редко бывает самостоятельным заболеванием. Чаще всего насморк является симптомом ОРВИ или ОРЗ (грипп, парагрипп, аденовирусная инфекция и др.). Входными воротами инфекции являются эпителиальные клетки респираторного тракта. Основной патологический процесс в чувствительных клетках развивается как в результате проникновения вируса извне, так и за счет активации латентной или хронической вирусной инфекции под влиянием различных факторов, в т. ч. и другой инфекции.

Назначение препаратов, обладающих противовоспалительной, иммуномодулирующей, адаптогенной активностью, является одним из перспективных вариантов профилактики как первичной вирусной инфекции, так и развития бактериальных осложнений.

Препарат, соединяющий адаптогенную и иммуномодулирующую активность, мы включили в схему лечения хронического синусита. Трекрезан относится к группе адаптогенов – малотоксичным соединениям, рекомендуется как средство лечения и профилактики вирусных инфекций, для повышения устойчивости к различным стрессовым воздействиям (гипоксия, переохлаждение) и неблагоприятным факторам окружающей среды.

Ключевые слова: адаптогены, иммуномодуляторы, профилактика, ОРВИ, хронический риносинусит

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам клиники оториноларингологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова за предоставленные материалы.

Для цитирования: Лавренова Г.В., Зайнчуковский М.С., Жамакочян К.Ц., Малышева М.И. Пути профилактики острой вирусной инфекции и ее бактериальных осложнений. *Медицинский совет.* 2020;(21):103–109. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-103-109.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ways to prevent acute viral infection and its bacterial complications

Galina V. Lavrenova¹, ORCID: 0000-0002-3537-0226, e-mail: lavrenovagv@yandex.ru

Mikhail S. Zaynchukovskiy², ORCID: 0000-0001-8368-605X

Kristina T. Zhamakochyan¹, ORCID: 0000-0003-3120-4906, e-mail: kristina.voita@mail.ru

Marina I. Malysheva¹, ORCID: 0000-0002-0341-7325, e-mail: marinamalyshevaigorevna@gmail.com

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

² St Petersburg City Hospital №2; 5, Uchebny Lane, St Petersburg, 194354, Russia

Abstract

Viruses of the ARVI group that are tropic to the epithelium of the upper respiratory tract are able to inhibit the function of the mucociliary system to a certain extent, which contributes to the attachment of bacterial infection. Thus, in respiratory inflammatory diseases, the infection is often combined. This means, that the question about approaches to treatment at the stage of prevention of the development of complications of ARVI arises.

A significant increase in the relapse of chronic sinusitis has been observed over the past 10 years. According to A.I. Kryukov et al. the relapse of inflammatory diseases of the paranasal sinuses, the chronic process has no tendency to decrease, aided by the unfavourable

avorable ecological situation, the growth of allergic and viral respiratory diseases, poor nutrition to which the body is not evolutionarily adapted. Worsening of chronic sinusitis contributes to many factors, but the starting point is almost always viral infections. Relapse, as a rule, begins with viral rhinitis, which is rarely an independent disease. Most often, a runny nose is a symptom of ARVI or ARI (influenza, parainfluenza, adenovirus infection, etc.). The entrance gate of infection is the epithelial cells of the respiratory tract. The main pathological process in sensitive cells develops both as a result of the penetration of the virus from the outside, and due to the activation of latent or chronic viral infection under the influence of various factors, including other infection.

The appointment of drugs with anti-inflammatory, immunomodulatory, adaptogenic activity is one of the promising options for the prevention of both primary viral infection and the development of bacterial complications.

We have included a drug that combines adaptogenic and immunomodulatory activities in the treatment of chronic sinusitis. Trekrezan belongs to the group of adaptogens – low-toxic compounds, it is recommended as a measure for the treatment and prevention of viral infections and increasing resistance to various stress factors (hypoxia, hypothermia) and adverse environmental effects.

Keywords: adaptogens, immunomodulators, prevention, ARVI, chronic rhinosinusitis

Acknowledgements. The authors express their gratitude to the staff of the otorhinolaryngology department of First Pavlov state medical university of St Petersburg for provided materials.

For citation: Lavrenova G.V., Zaynchukovskiy M.S., Zhamakochyan K.T., Malysheva M.I. Ways to prevent acute viral infection and its bacterial complications. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):103–109. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-103-109.

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

ВВЕДЕНИЕ

Вирусные инфекции верхних дыхательных путей являются наиболее массовыми инфекционными заболеваниями. Насчитывают около 200 самостоятельных инфекций, объединенных в одну группу на основании единого воздушно-капельного механизма передачи возбудителя, развития основного патологического процесса в респираторном тракте больного и сходных клинических проявлений. Спектр наиболее распространенных вирусов, вызывающих острые респираторные заболевания, представляют вирусы гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, адено-, рино-, корона- и энтеровирусы. Все они различаются по своей структуре и биологическим свойствам, а вызываемые ими заболевания имеют свойственную каждому клиническую картину, обусловленную тропизмом вирусов к определенным участкам дыхательных путей [1].

Слизистая оболочка полости носа является первым барьером защиты дыхательных путей. В первую очередь страдает слизистая оболочка полости носа и околоносовых пазух с ее бокаловидными клетками и подслизистыми железами, ухудшается мукоцилиарный транспорт, нарушаются реологические свойства носового секрета, возникает синхронный отек слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух. Вирус, попадая в эпителиальные клетки, разрушает их каскадно, что приводит к отслаиванию поверхностных слоев эпителия и его повреждению.

Вирусы, угнетая функцию мукоцилиарной системы, способствуют присоединению бактериальной инфекции [2]. При респираторных воспалительных заболеваниях инфекция чаще всего сочетанная. Следовательно, вопрос о подходах к лечению синуситов на этапе профилактики развития осложнений ОРВИ остается открытым.

ПАТОГЕНЕЗ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Важная роль в патогенезе вирусных инфекций принадлежит неспецифическим и специфическим иммун-

ным механизмам. Неспецифическая иммунная защита включается в первые часы заболевания: на внедрение вирусов и бактерий организм отвечает продукцией активных белков – интерферонов, которые вырабатывают все клетки, но наиболее сильными продуцентами являются иммунокомпетентные клетки (лимфоциты, моноциты и естественные киллеры). Рецидивирующие бактериальные инфекции, такие как риносинусит, чаще являются результатом дефекта в гуморальном звене иммунитета, тогда как при вирусных инфекциях изменения касаются в основном Т-клеточной системы. Выделение провоспалительных цитокинов, которые синтезируются в очаге воспаления, главным образом, макрофагами, активированными компонентами клеточной стенки патогенов, а также в ответ на вирусную деструкцию эпителия, является важным фактором развития вирусного воспаления. Цитокины вызывают активацию эндотелия, что приводит к повышению проницаемости, экспрессии адгезионных молекул и прокоагулянтной активности. Происходящий выброс низкомолекулярных медиаторов воспаления, таких как гистамин, простагландины и др., ответственных за развитие воспалительной реакции в полном объеме, вызывает обострение воспаления, в частности, в околоносовых пазухах. Е.Н. Chang et al. [3] выделили ранний фенотип хронического синусита, связанный с предрасположенностью к вирусным инфекциям/простудам в раннем возрасте. Молекулярный механизм этого фенотипа может послужить разработке методов лечения для предотвращения прогрессирования заболевания в хронический синусит у взрослых [4, 5].

Острые вирусные заболевания нередко провоцируют, ослабляя местный иммунитет, развитие воспалительных заболеваний ЛОР-органов, таких как риносинусит. Наиболее часто это наблюдается у пациентов, страдающих аллергией в связи с врожденной несостоятельностью местной иммунной защиты [6, 7]. Кроме того, среди взрослого населения курильщики чаще подвержены как простудным заболеваниям, так и развитию вслед за ними

осложнений. У этой группы людей табачный дым, если он не является аллергеном, является поллютантом, который раздражает слизистую оболочку дыхательных путей. Для раздраженной слизистой оболочки полости носа характерно нарушение микробиоты, мукоцилиарного клиренса и, как следствие, изменения в состоянии местного иммунитета. Это создает предпосылки для внедрения патогенных микроорганизмов через барьер, создаваемый слизистой оболочкой, и развитию местного воспаления в околоносовых пазухах в частности. Учитывая высокую распространенность вирусных инфекций, провоцирующих обострение синусита, вопрос о лечении синуситов актуален и обсуждаем. Нет единого мнения о подходе к профилактике и тактике лечения обострения заболевания. Стандартные схемы с антибактериальными препаратами не всегда эффективны и не могут не приводить к повторным эпизодам воспалительного процесса из-за постоянно возрастающей устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам, бактериальной сенсibilизации, снижению иммунитета и значительной общей алергизации населения [8–12].

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛОР-ОРГАНОВ НА ФОНЕ ОРВИ

Воспалительные заболевания околоносовых пазух являются одной из самых частых патологией, с которой приходится встречаться ЛОР-врачу. Хотя в настоящее время существует большое количество схем лечения данного заболевания, значимого снижения заболеваемости риносинуситами не достигнуто. Не стоит забывать также и о хронизации заболевания. Не уменьшается количество больных, которым требуется стационарное лечение. По данным различных авторов [13–16], частота развития воспалительных заболеваний околоносовых пазух, хронизация процесса не имеют тенденции к снижению, чему способствуют неблагоприятная экологическая обстановка, рост аллергических и вирусных респираторных заболеваний, нерациональное питание, к которому организм эволюционно не приспособлен. Обострению хронического синусита способствует множество факторов, таких как переохлаждение, стресс, профессиональные вредности [17, 18]. Пусковым моментом практически всегда служат вирусные инфекции. Обострение, как правило, начинается с вирусного ринита, который редко бывает самостоятельным заболеванием. Чаще всего насморк является симптомом ОРВИ или ОРЗ (грипп, парагрипп, аденовирусная инфекция и др.). Входными воротами инфекции являются эпителиальные клетки респираторного тракта. Основной патологический процесс в чувствительных клетках развивается как в результате проникновения вируса извне, так и за счет активации латентной или хронической вирусной инфекции под влиянием различных факторов, в т. ч. и другой инфекции.

Длительное течение воспалительного процесса в полости носа и околоносовых пазухах, возможность

развития орбитальных и внутричерепных осложнений также подчеркивают социальную значимость заболевания [19, 20]. Задачей оториноларингологов и семейных врачей является профилактика обострений синусита доступными современными средствами, и поскольку обострению синусита, как правило, предшествуют вирусные инфекции, тропные к эпителию верхних дыхательных путей, то для предупреждения обострений заболевания нужны средства, поддерживающие защитные механизмы эпителия. Оправданным является назначение комплексных препаратов, обладающих противовоспалительной, иммуномодулирующей, адаптогенной активностью [21–23].

ПРОФИЛАКТИКА ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ НА ФОНЕ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Целью нашей работы было обосновать назначение современного иммуномодулирующего и адаптогенного препарата для профилактики обострений хронического синусита, происходящего на фоне респираторных инфекций.

В настоящее время для профилактики острых респираторных вирусных заболеваний предлагаются специфические, неспецифические методы иммунопрофилактики и химиопрофилактика с использованием препаратов противовирусного спектра, подавляющих репродукцию вирусов. Вакцины общепризнано считаются наиболее эффективным средством профилактики гриппа и снижения риска для здоровья населения в условиях эпидемий [24–26].

Эффективность многих иммунных препаратов известна, особенно в случаях синуситов с вторичным иммунодефицитом. Иммунные препараты, как правило, при назначении требуют анализа иммунограмм и консультации иммунолога, что не всегда доступно, особенно в острых ситуациях.

Адаптогены как лекарственные средства также известны и применяются в клинической практике. Термин «адаптогены» был предложен Н.В. Лазаревым в 1959 г. для обозначения препаратов, в основном растительного происхождения, которые вводят организм в состояние повышенной неспецифической сопротивляемости. Результаты анализа показателей экспериментальных животных показали возрастание их выносливости, снижение стрессовых реакций. Открытие Н.В. Лазаревым в середине XX в. состояния неспецифически повышенной сопротивляемости организма по своей значимости сравнимо с открытием синдрома стресса Г. Селье и по существу представляет собой в определенной степени синдром антистресса. Однако значение этого синдрома для организма значительно шире значения стресса. Генетически запрограммированное системное взаимодействие защитных систем характеризуется не только повышением сопротивляемости к различным чрезвычайным воздействиям, но и обладает тонкими регулирующими (оптимизирующими) свойствами по отношению к воздействиям средней и малой силы, повышая возмож-

ности защиты организма за счет действия энергосберегающих путей метаболизма. Этот запас прочности и представляет собой основу профилактики – повышение сопротивляемости организма по отношению к самым различным инфекционным агентам, в котором адаптогенам принадлежит решающая роль, в т. ч. и при вирусных инфекциях. Учитывая результаты исследований, свидетельствующих о своеобразном «накоплении» организмом защитных свойств при назначении адаптогенов, важнейшим путем их применения представляется профилактика [27].

К современным препаратам с адаптогенной активностью можно отнести препарат трекрезан, который мы использовали в качестве базового средства для профилактики обострений хронических заболеваний лор-органов, в частности хронического синусита.

Трекрезан относится к группе адаптогенных препаратов, он стимулирует выработку α - и γ -интерферонов, что определяет спектр его биологической активности (иммуностимулирующий, адаптогенный), влияет на иммунный статус организма за счет активации клеточного и гуморального звеньев иммунитета, стимулирует фагоцитарную активность макрофагальных клеток. Указанные иммунологические эффекты препарата способствуют повышению выносливости при физических и умственных нагрузках, уменьшают действие различных токсинов, повышают устойчивость организма к гипоксии, к перепадам температур и другим неблагоприятным факторам окружающей среды [28].

Иммуностимулирующее действие трекрезана в отношении гуморального иммунного ответа заключается в его прямом стимулирующем влиянии на пролиферацию В-лимфоцитов и усилении продукции лимфокинов и монокинов. Интерферогенная активность трекрезана проявляется в непродолжительном повышении внутриклеточного синтеза α -интерферона с дальнейшей активацией синтеза γ -интерферона [29].

Трекрезан для повышения иммунитета и профилактики простудных заболеваний назначают внутрь взрослым и детям старше 12 лет – 0,2 г/сут в течение 7–14 дней.

В период лечения простудного заболевания, гриппа, ОРВИ взрослым и детям старше 12 лет – в первый день 0,6 г/сут, далее ежедневно по 0,2 г/сут в течение 7 дней.

Общим принципом применения иммуномодулирующей и адаптивной терапии приема витаминных препаратов, микро- и макроэлементов является ее проведение на фоне полноценного питания [30]. Для наших пациентов мы предложили следующий алгоритм при острой вирусной инфекции для профилактики острых и обострений хронических риносинуситов:

1. Промывание полости носа физиологическим раствором или официальными препаратами морской воды.
2. Трекрезан по схеме – в первые сутки одномоментно 3 таблетки по 0,2 г, затем по 0,2 г в течение 7 дней.
3. Синупрет по 2 таблетки 3 раза в день – 10 дней.
4. Мазь Флеминга 3 раза в день (на фитильках, оставлять в носу на 10–15 мин).

5. Сосудосуживающие капли в нос 2–3 раза в день.
6. Чай из растений, обладающих противоотечным и противовоспалительным действием (трава пустырника пятилопастного, лист черной смородины, тысячелистник обыкновенный).
7. Сухое тепло на область верхнечелюстных пазух.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

Больная Л. 63 лет, медицинский работник, была контактна по новой коронавирусной инфекции. Самостоятельно приняла курс Трекрезана, поскольку ранее был опыт «обрыва» развития острой респираторной инфекции, приводящей всегда к обострению хронического синусита, которым пациентка страдает много лет. Самочувствие было удовлетворительным. Через две недели после переохлаждения появилась общая слабость, боли в мышцах, носовое дыхание стало затрудненным из-за отека слизистой оболочки полости носа, повысилась температура до 38 °С, чего обычно не бывало при ранее перенесенных острых респираторных заболеваниях. Начала дома принимать Трекрезан по схеме. На следующий день обратилась в медицинское учреждение, где были взяты мазки из носоглотки и глотки. По результатам ПЦР подтвердилась коронавирусная инфекция. На третьи сутки снизилось обоняние, появилась сильная головная боль, затрудненное носовое дыхание, резкая слабость, одышка. Была госпитализирована, на КТ подтвердилась внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2 (возбудителя заболевания COVID-19). Кроме назначенного лечения (без антибактериальной терапии), продолжила принимать Трекрезан, витамин D, препараты цинка и магния. Выписана на 11-е сутки в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

Больной Ф. 43 лет, учитель младших классов, обратился с жалобами на затрудненное носовое дыхание, скудное слизистое отделяемое из носа, чихание, слезотечение, повышение температуры до фебрильных цифр. Простудными заболеваниями болеет часто, и каждое из них нередко заканчивалось синуситом, требовало госпитализации и пункционного лечения. При осмотре определялся отек и гиперемия слизистой оболочки обеих половин полости носа, скудное слизистое отделяемое, незначительная гиперемия задней стенки глотки и незначительная втянутость обеих барабанных перепонок с укорочением светового конуса. На компьютерной томографии околоносовых пазух определялся подушкообразный отек слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи слева без жидкостного компонента.

Пациенту поставлен диагноз «ОРВИ, левосторонний катаральный синусит».

Больному был назначен новый для него препарат Трекрезан по схеме 3 таблетки одномоментно в первый день, затем по 1 таблетке 1 раз в день еще 7 дней, мазь

Флеминга в нос 3 раза в день, сосудосуживающие капли на ночь, антигистаминный препарат Эриус и Синупрет по схеме. После первого «ударного» приема Трекрезана самочувствие больного улучшилось, исчезла головная боль и чувство тяжести в области верхнечелюстной пазухи, температура больше не поднималась. Через неделю пациент вернулся к работе. Впервые не было отмечено развития бактериального синусита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование препарата с адаптогенными и иммуномодулирующими свойствами Трекрезан может быть эффективным и доступным методом профилактики ОРВИ и их бактериальных осложнений, а также обострений

хронических процессов верхних дыхательных путей, в частности хронического риносинусита.

Широкое применение при вирусной респираторной патологии препарата Трекрезан, обладающего противовоспалительной, иммуномодулирующей, адаптогенной активностью, продемонстрировало его эффекты в отношении профилактики развития обострений хронических воспалительных процессов на фоне вирусной инфекции. Простота применения препарата обеспечивает соблюдение приверженности к назначаемой терапии, что также имеет немаловажное значение для успешности лечения.



Поступила / Received 20.11.2020

Поступила после рецензирования / Revised 07.12.2020

Принята в печать / Accepted 08.12.2020

Список литературы

- Hellings P.W. From prevention to optimal treatment in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2018;56(4):305–306. doi: 10.4193/Rhin18.404.
- Тарасова Г.Д., Лавренова Г.В. Вирусные заболевания ЛОР-органов. *Диагностика и лечение*. СПб.: Диалог; 2017. 128 с. Режим доступа: <http://izddialog.ru/upload/iblock/c49/c4991e9fb3661bcfd61cd9e7abf28f6.pdf>.
- Chang E.H., Stern D.A., Willis A.L., Guerra S., Wright A.L., Martinez F.D. Early life risk factors for chronic sinusitis: A longitudinal birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1291–1297.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.052.
- Симбирцев А.С., Лавренова Г.В. (ред.) *Иммунотерапия в практике ЛОР-врача и терапевта*. СПб.: Диалог; 2018. 456 с. Режим доступа: <http://izddialog.ru/upload/iblock/b29/b29a5b1280691385912dd6f6e16e8457.pdf>.
- Зверева Н.Н., Шамшева О.В. Эффективность топического иммуномодулятора в лечении и профилактике синуситов у детей и взрослых. *Детские инфекции*. 2011;10(1):42–45. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15841920>.
- Chen J., Zhou Y., Nie J., Wang Y., Zhang L., Shi Q. et al. Bacterial lysate for the prevention of chronic rhinosinusitis recurrence in children. *J Laryngol Otol*. 2017;131(6):523–528. doi: 10.1017/S0022215117000524.
- Phillips K.M., Hoehle L.P., Bergmark R.W., Campbell A.P., Caradonna D.S., Gray S.T., Sedaghat A.R. Chronic rhinosinusitis severity is associated with need for asthma-related systemic corticosteroids. *Rhinology*. 2017;55(3):211–217. doi: 10.4193/Rhin17.029.
- Карпищенко С.А., Кривопапов А.А., Еремин С.А., Шамкина П.А., Чуфистова А.В. Топическая антимикробная терапия инфекционно-воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух. *РМЖ*. 2020;28(5):26–30. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Topicheskaya_antimikrobnaya_terapiya_infekcionno-vo-spalitelnyh_zabolevaniy_nosa_i_okolonosovyh_pazuh.
- Карпищенко С.А., Болознева Е.В. Актуальная антибактериальная терапия при воспалительных заболеваниях носа и околоносовых пазух. *Consilium Medicum*. 2019;21(11):50–56. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/archive/2019/tom-21-11-2019/aktualnaya-antibakterialnaya-terapiya-pri-vo-spalitelnyh-zabolevaniyakh-nosa-i-okolonosovykh-pazukh-6394?element>.
- Карпищенко С.А., Баранская С.В. Возможности терапии заболеваний полости носа и околоносовых пазух. *Медицинский совет*. 2019;(17):107–111. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-107-111.
- Накатис Я.А., Рязанцев С.В., Рымша М.А. Особенности лечения острых и хронических синуситов на фоне нарастания резистентности к антибактериальным препаратам. *Российская ринология*. 2017;25(4):48–51. doi: 10.17116/rosrino201725448-51.
- Шиленкова В.В. Биопленки и хронический риносинусит. *Медицинский совет*. 2020;(6):59–65. doi: 10.21518/2079-701X-2020-6-59-65.
- Крюков А.И., Студеный М.Е., Артемьев М.Е., Чумаков П.Л., Рынков Д.А., Горин Д.С. Лечение пациентов с риносинуситами: возможности консервативного и оперативного воздействия. *Медицинский совет*. 2012;(11):92–95. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-patsientov-s-rinosinusitami-vozmozhnosti-konservativnogo-i-operativnogo-vozdeystviya>.
- Карпищенко С.А., Лавренова Г.В., Кашпар Е.А. Обеспечение приверженности к назначаемой терапии при синуситах. В: *Материалы IX Международного Петербургского форума оториноларингологов России, Санкт-Петербург, 5–7 октября 2020 г.* СПб.: Полифорум; 2020. Режим доступа: <https://ix-forum-spb.ent-congress.ru/materiali.html>.
- Карпищенко С.А., Лавренова Г.В., Шахназаров А.Э., Муратова Е.И. Острые и хронические риносинуситы: дополнительные возможности консервативной терапии. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2018;24(4):19–20. Режим доступа: https://foliaopr.spb.ru/wp-content/uploads/2018/04/Folia_24_4_2018.pdf.
- Лавренова Г.В., Баранская С.В. Опыт применения фитотерапии у больных с затянувшимся течением острого синусита и обострением хронического синусита. *РМЖ*. 2014;22(18):1330–1334. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Opyt_primeneniya_fitoterapii_u_bolnyh_s_zatyanuvshimsya_techeniem_ostrogo_sinusita_i_obostreniem_hronicheskogo_sinusita.
- Hong P., Pereyra C.A., Guo U., Breslin A., Melville L. Evaluating Complications of Chronic Sinusitis. *Case Rep Emerg Med*. 2017;2017:8743828. doi: 10.1155/2017/8743828.
- Панякина М.А., Овчинников А.Ю. Муколитическая терапия в лечении больных хроническим риносинуситом. *Вестник семейной медицины*. 2012;(2):54–57. Режим доступа: https://umedp.ru/upload/iblock/b1e/vsm_02_2012.pdf.
- Kucuksezer U.C., Ozdemir C., Akdis M., Akdis C.A. Chronic rhinosinusitis: pathogenesis, therapy options, and more. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(16):1805–1815. doi: 10.1080/14656566.2018.1527904.
- Мещерякова А.К., Костинов М.П., Кытько О.В., Малиновская В.В., Файзулов Е.Б., Тарбаева А.А. и др. Клинический эффект применения различных лекарственных форм Виферона у беременных с острой респираторной инфекцией. *Эффективная фармакотерапия*. 2010;(4):48–51. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/klinicheskiy-effekt_primeneniya_razlichnykh_lekarstvennykh_form_viferona_u_beremennykh_s_ostroy_resp.html.
- Рязанцев С.В., Кривопапов А.А., Шамкина П.А. Секретолитическая терапия острых синуситов. *Медицинский совет*. 2017;(16):78–83. doi: 10.21518/2079-701X-2017-16-78-83.
- Будкова М.А., Рязанцев С.В. Комплексная оценка эффективности и безопасности консервативной терапии хронического риносинусита. *Российская ринология*. 2020;28(3):125–131. doi: 10.17116/rosrino202028031125.
- Кочетков П.А., Свистушкин В.М., Щенникова Е.С. Применение интраназальных глюкокортикостероидов в комплексном лечении пациентов с хроническими заболеваниями носа и околоносовых пазух. *Медицинский совет*. 2020;(6):66–70. doi: 10.21518/2079-701X-2020-6-66-70.
- Кокоркин Д.Н. Диагностика и лечение рецедивирующих и хронических синуситов у детей. *Современная педиатрия*. 2014;(3):59–64. Режим доступа: http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?C21COM=2&I21DBN=UJRN&P21DBN=UJRN&IMAGE_FILE_DOWNLOAD=1&Image_file_name=PDF/Sped_2014_3_14.pdf.
- Мельников О.Ф., Пелешенко Н.А., Заболотная Д.Д., Рыльская О.Г. Иммуномодуляция фитопрепаратами в терапии воспалительных забо-

- леваний верхних дыхательных путей (экспериментальные и клинико-иммунологические исследования). Киев; 2013. Режим доступа: https://bionorica.ru/rep/4_TonzilgonN/3_Vzroslye%20LOR-vrachi/1_Hronicheskij-tonzillit-u-vzroslyh/2_Melnikov_Immunomodifitopreparatii_2013.pdf.
26. Жакьянова Ж.О., Болсынбекова С.О., Калибекова А.Д., Абишева Г.Т., Даумбаев С.К., Ордабаева Д.К., Султанова Ж.К. Имупрет в комплексном лечении гнойного воспаления околоносовых пазух. *Наука и здравоохранение*. 2013;(6):75–78. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/imupret-v-kompleksnom-lechenii-gnoynogo-vospaleniya-okolonosovyh-pazuh>.
 27. Hopkins C., Surda P., Bast F., Hettige R., Walker A., Hellings P.W. Prevention of chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2018;56(4):307–315. doi: 10.4193/Rhin17.027.
 28. Шабанов П.Д., Мокренко Е.В. Новый иммуномодулятор и адаптоген трекрезан как средство профилактики и лечения простудных воспалительных заболеваний. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2014;13(2):61–65. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22470352>.
 29. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Мокренко Е.В. Фармакология трекрезана – нового иммуномодулятора и адаптогена. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2014;12(2):12–27. doi: 10.17816/RCF12212-27.
 30. Лавренова Г.В., Красненко А.С. Эффективность местного применения Ронколейкина® у больных с сочетанной лор-патологией. *Folia Otorhinolaryngologica et Pathologiae Respiratoriae*. 2012;18(1):45–48. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21149565>.
 31. Hellings P.W. From prevention to optimal treatment in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2018;56(4):305–306. doi: 10.4193/Rhin18.404.
 32. Tarasova G.D., Lavrenova G.V. *Viral diseases of the ENT organs. Diagnosis and treatment*. St Petersburg: Dialog; 2017. 128 p. (In Russ.) Available at: <http://izddialog.ru/upload/iblock/c49/c4991e9fb3661bcfdd61cd9e7abf28f6.pdf>.
 33. Chang E.H., Stern D.A., Willis A.L., Guerra S., Wright A.L., Martinez F.D. Early life risk factors for chronic sinusitis: A longitudinal birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1291–1297.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.052.
 34. Simbirtsev A.S., Lavrenova G.V. *Immunotherapy in the practice of ENT physicians and therapists*. St Petersburg: Dialog; 2018. 456 p. (In Russ.) Available at: <http://izddialog.ru/upload/iblock/b29/b29a5b1280691385912dd6f6e16e8457.pdf>.
 35. Zvereva N.N., Shamsheva O.V. Efficacy of Topical Immunomodulator in Treatment and Prophylaxis of Sinusitis in Children and Adults. *Detskii infektsii = Children Infections*. 2011;10(1):42–45. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15841920>.
 36. Chen J., Zhou Y., Nie J., Wang Y., Zhang L., Shi Q. et al. Bacterial lysate for the prevention of chronic rhinosinusitis recurrence in children. *J Laryngol Otol*. 2017;131(6):523–528. doi: 10.1017/S0022215117000524.
 37. Phillips K.M., Hoehle L.P., Bergmark R.W., Campbell A.P., Caradonna D.S., Gray S.T., Sedaghat A.R. Chronic rhinosinusitis severity is associated with need for asthma-related systemic corticosteroids. *Rhinology*. 2017;55(3):211–217. doi: 10.4193/Rhin17.029.
 38. Karpishchenko S.A., Krivopalov A.A., Eremin S.A., Shamkina P.A., Chufistova A.V. Topical antimicrobial therapy for infectious and inflammatory diseases of the nose and paranasal sinuses. *RMZh = RMJ*. 2020;28(5):26–30. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Topicheskaya_antimikrobnaya_terapiya_infekcionno-vospalitelnyh_zabol-evaniy_nosa_i_okolonosovyh_pazuh.
 39. Karpishchenko S.A., Bolozneva E.V. Actual antibacterial therapy for inflammatory diseases of nose and paranasal sinuses. *Consilium Medicum*. 2019;21(1):50–56. (In Russ.) Available at: https://consilium.orscience.ru/archive/2019/tom-21-11-2019/aktualnaya-antibakterialnaya-terapiya-pri-vospalitelnykh-zabolevaniyakh-nosa-i-okolonosovykh-pazukh-_6394/?element.
 40. Karpishchenko S.A., Baranskaya S.V. Treatment options of the nasal cavity and paranasal sinuses diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):107–111. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-107-111.
 41. Nakatis Ya.A., Ryazantsev S.V., Rymsha M.A. The peculiarities of the treatment of acute and chronic sinusitis under conditions of growing resistance to antibacterial preparations. *Rossiyskaya Rinologiya = Russian Rhinology*. 2017;25(4):48–51. doi: 10.17116/rosrino201725448-51.
 42. Shilenkova V.V. Biofilms and chronic rhinosinusitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(6):59–65. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-6-59-65.
 43. Kryukov A.I., Studeniy M.E., Artemyev M.E., Chumakov P.L., Rynkov D.A., Gorin D.S. Treatment of patients with rhinosinusitis: options for conservative and surgical intervention. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2012;(11):92–95. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-patsientov-s-rinosinitami-vozmozhnosti-konservativnogo-i-operativnogo-vozdeystviya>.
 44. Karpishchenko S.A., Lavrenova G.V., Kashpar E.A. Ensuring adherence to prescribed therapy for sinusitis. In: *Proceedings of the IX International St. Petersburg Forum of Otorhinolaryngologists of Russia, St Petersburg, October 5–7 2020*. St Petersburg. Poliforum; 2020. (In Russ.) Available at: <https://ix-forum-spb.ent-congress.ru/materiali.html>.
 45. Karpishchenko S.A., Lavrenova G.V., Shakhnazarov A.E., Muratova E.I. Acute and chronic rhinosinusitis: additional opportunities for conservative therapy. *Folia Otorhinolaryngologica et Pathologiae Respiratoriae*. 2018;24(4):19–20. (In Russ.) Available at: https://foliaopr.spb.ru/wp-content/uploads/2018/04/Folia_24_4_2018.pdf.
 46. Lavrenova G.V., Baranskaya S. Experience of using phytotherapy in patients with a prolonged course of acute sinusitis and exacerbation of chronic sinusitis *RMZh = RMJ*. 2014;22(18):1330–1334. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Opyt_primeneniya_fitoterapii_u_bolnykh_s_zatyanuvshimsya_techeniem_ostrogo_sinusita_i_obostreniem_hronicheskogo_sinusita.
 47. Hong P., Pereyra C.A., Guo U., Breslin A., Melville L. Evaluating Complications of Chronic Sinusitis. *Case Rep Emerg Med*. 2017;2017:8743828. doi: 10.1155/2017/8743828.
 48. Panyakina M.A., Ovchinnikov A.YU. Mucolytic therapy in the treatment of patients with chronic rhinosinusitis. *Vestnik semeynoy meditsiny = Herald of Family Medicine*. 2012;(2):54–57. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/upload/iblock/b1e/vsm_02_2012.pdf.
 49. Kucuksezer U.C., Ozdemir C., Akdis M., Akdis C.A. Chronic rhinosinusitis: pathogenesis, therapy options, and more. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(16):1805–1815. doi: 10.1080/14656566.2018.1527904.
 50. Meshcheryakova A.K., Kostinov M.P., Kyt'ko O.V., Malinovskaya V.V., Fayzuloev E.B., Tarbaeva A.A. et al. Clinical effect of different dosage forms of Viferon in pregnant women with acute respiratory infection. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2010;(4):48–51. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/klinicheskiy_effekt_primeneniya_razlichnykh_lekarstvennykh_form_viferona_u_beremennykh_s_ostroy_resp.html.
 51. Ryazantsev S.V., Krivopalov A.A., Shamkina P.A. Secretolytic therapy of acute sinusitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(16):78–83. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-16-78-83.
 52. Budkovaia M.A., Ryazantsev S.V. Comprehensive assessment of the effectiveness and safety of conservative treatment of chronic rhinosinusitis. *Russian Rhinology = Rossiyskaya Rinologiya*. 2020;28(3):125–131. (In Russ.) doi: 10.17116/rosrino20202803125.
 53. Kochetkov P.A., Svistushkin V.A., Shchennikov E.S. Intranasal glucocorticosteroids for the complex treatment of patients with chronic diseases of the nose and paranasal sinuses. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(6):66–70. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-6-66-70.
 54. Kokorkin D.N. Diagnostics and treatment of recurrent and chronic sinusitis among children. *Sovremennaya pediatriya = Modern Paediatrics*. 2014;(3):59–64. (In Russ.) Available at: http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?C21COM=2&I21DBN=UJRN&P21DBN=UJRN&IMAGE_FILE_DOWNLOAD=1&Image_file_name=PDF/Sped_2014_3_14.pdf.
 55. Melnikov O.F., Peleshchenko N.A., Zabolotnaya D.D., Ryl'skaya O.G. *Immunomodulation with phytopreparations in the treatment of inflammatory diseases of the upper respiratory tract (experimental and clinical-immunological studies)*. Kiev; 2013. (In Russ.) Available at: https://bionorica.ru/rep/4_TonzilgonN/3_Vzroslye%20LOR-vrachi/1_Hronicheskij-tonzillit-u-vzroslyh/2_Melnikov_Immunomodifitopreparatii_2013.pdf.
 56. Zhakiyanova Zh.O., Bolsynbekova S.O., Kalibekova A.D., Abisheva G.T., Daumbayev S.K., Ordabayeva D.K., Sultanova Zh.K. Imupret in complex treatment of a purulent inflammation of paranasal sinuses. *Nauka i zdravookhraneniye = Science and Healthcare*. 2013;(6):75–78. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/imupret-v-kompleksnom-lechenii-gnoynogo-vospaleniya-okolonosovyh-pazuh>.

27. Hopkins C., Surda P., Bast F., Hettige R., Walker A., Hellings P.W. Prevention of chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2018;56(4):307–315. doi: 10.4193/Rhin17.027.
28. Shabanov P.D., Mokrenko E.V. New immune modulator and adaptogenic trekrezan as a drug for prevention and treatment of inflammatory diseases. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii = Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2014;13(2). (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22470352>.
29. Shabanov P.D., Zarubina I.V., Mokrenko E.V. Pharmacology of trekrezan, a new immune modulator and adaptogenic. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii. = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2014;12(2):12–27. doi: 10.17816/RCF12212-27.
30. Lavrenova G.V., Krasnenko A.S. Effectiveness of topical application of Roncoleukin® in patients with coexisting ENT pathology. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2012;18(1):45–48. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21149565>.

Информация об авторах:

Лавренова Галина Владимировна, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: lavrenovagv@yandex.ru

Зайнчуковский Михаил Станиславович, врач-оториноларинголог, Городская многопрофильная больница №2; 194354, Россия, Санкт-Петербург, Учебный переулок, д. 5

Жамакочян Кристина Цолаковна, ординатор кафедры оториноларингологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: kristina.voita@mail.ru

Малышева Марина Игоревна, ординатор кафедры оториноларингологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; e-mail: marinamalyshevaigorevna@gmail.com

Information about the authors:

Galina V. Lavrenova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Otorhinolaryngology with Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; e-mail: lavrenovagv@yandex.ru

Mikhail S. Zaynchukovskiy, Otorhinolaryngologist, St Petersburg City Hospital №2; 5, Uchebny Lane, St Petersburg, 194354, Russia

Kristina T. Zhamakochyan, Clinical Resident of the Department of Otorhinolaryngology with Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; e-mail: kristina.voita@mail.ru

Marina I. Malysheva, Clinical Resident of the Department of Otorhinolaryngology with Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; e-mail: marinamalyshevaigorevna@gmail.com

Билиарный сладж как стадия желчнокаменной болезни: успехи и сложности лечения

О.Н. Минушкин¹, e-mail: omin3@yandex.ru

Т.Б. Топчий¹, e-mail: tantop@mail.ru

Е.Г. Бурдина², e-mail: bourd@mail.ru

Е.В. Новоженнова³, e-mail: alena3009@yandex.ru

Ю.Е. Тугова⁴, e-mail: ytugova@yandex.ru

¹ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а

² Поликлиника №3 Управления делами Президента Российской Федерации; 129090, Россия, Москва, Грохольский переулок, д. 31

³ Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, переулок Сивцев Вражек, д. 26/28

⁴ Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации; 119285, Россия, Москва, Мичуринский проспект, д. 6, стр. 15

Резюме

Введение. Высокая частота распространения билиарного сладжа (БС) и его частый переход в каменную стадию желчнокаменной болезни обосновывают актуальность изучения этой проблемы, т.к. эффективное воздействие на БС может предотвратить прогрессирование болезни в целом.

Цель исследования. Определить возможности диагностики БС в условиях поликлиники. Задачи: 1) установить частоту диагностики БС; 2) оценить особенности и зависимость лечения от типа БС; 3) оценить исход лечения в зависимости от последующего ведения больных; 4) предложить алгоритм ведения больных после диагностики БС.

Материалы и методы. В работе использованы данные поликлиник Управления делами Президента Российской Федерации. Общее количество обследованных за 1 год составило 1117 человек. Этим больным было проведено ультразвуковое исследование (диспансеризация), и у 218 установлен БС, это составило 19,4%. Из 70 больных с БС было сформировано 4 группы: 1-я группа (20 больных) – с БС I типа, 2-я (20 больных) – с БС II типа, 3-я (20 больных) – с БС III типа, 4-я (10 больных) – с БС IV типа (особые формы билиарного сладжа).

Все больные получали терапию Эсхоллом из расчета 15 мг на кг веса; больные с выраженным спастическим компонентом в области сфинктерной системы – миотропный спазмолитик Спарекс (20 мг 2 раза в сутки); больные 4-й группы (с пристеночно расположенным осадком, свидетельствующим о наличии воспаления) – Адисорд (производное нитрофурана) 200 мг 4 раза в сутки (5 сут).

Результаты. I тип осадка был купирован за 4 нед лечения; II и III тип – за 8–12 нед, IV тип – за 13–14 нед.

Выводы. Представленные данные позволяют надеяться, что ранняя диагностика БС и факторов его формирования поможет своевременно начать лечение и профилактику заболевания.

Ключевые слова: билиарный сладж, урсодезоксихолевая кислота, мебеверин, миотропные спазмолитики, печеночные протекторы

Для цитирования: Минушкин О.Н., Топчий Т.Б., Бурдина Е.Г., Новоженнова Е.В., Тугова Ю.Е. Билиарный сладж как стадия желчнокаменной болезни: успехи и сложности лечения. *Медицинский совет.* 2020;(21):110–116. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-110-116.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Biliary sludge as a stage of gallstone disease: the successes and difficulties of treatment

Oleg N. Minushkin¹, e-mail: omin3@yandex.ru

Tatyana B. Topchiy¹, e-mail: tantop@mail.ru

Elena G. Burdina², e-mail: bourd@mail.ru

Elena V. Novozhenova³, e-mail: alena3009@yandex.ru

Yuliya E. Tugova⁴, e-mail: ytugova@yandex.ru

¹ Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

² Polyclinic No. 3 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 31, Grokholskiy Lane, Moscow, 129090, Russia

³ Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia

⁴ United Hospital and Polyclinic of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 6, Bldg. 15, Michurinskiy Ave., Moscow, 119285, Russia

Abstract

Introduction. The high prevalence rates of biliary sludge and its frequent development into the stone stage of cholelithiasis constitute grounds for studying this issue, as the effective action on biliary sludge can prevent overall disease progression.

Purpose of the study. To determine the options for diagnosis of biliary sludge in the polyclinic settings. Objectives: 1) Estimate the frequency of diagnosis of biliary sludge. 2) Assess the features and dependence of treatment on the type of biliary sludge. 3) Assess the outcome of treatment depending on the follow-up managing of patients. 4) Propose an algorithm for managing patients after biliary sludge has been diagnosed.

Materials and methods. In the work used data of the clinics of the President of the Russian Federation. The total number of people surveyed for 1 year was 1.117. These patients underwent an ultrasound examination (dispensation) and 218 were fitted with biliary sludge (BS), which was 19.4%. Of the 70 patients with BS, 4 groups were formed: 1st group (20 patients) with BS type, 2nd (20 patients) – with BS type, 3rd (20 patients) – with BS type, 4th (10 patients) – with BS-type (BSS) type.

All patients received Exchhol therapy at the rate of 15 mg/kg of weight; patients with a pronounced spastic component in the sphincter system – myotropic spasmolytic Sparex (20 mg x 2 times a day); patients of the 4th group (with a near-located sediment indicating the presence of inflammation) – Adisord (derived nitrofurantoin) 200 mg x 4 times a day (5 days).

Results. The type of precipitation was cupped in 4 weeks of treatment; Type – for 8–12 weeks of treatment, type V – for 13–14 weeks.

Conclusions. The presented data allow us to hope that early diagnosis of biliary sludge and the factors of its development will help start timely treatment and prevention of the disease.

Keywords: biliary sludge, ursodeoxycholic acid, mebeverin, myotropic antispasmodic medicines, hepatic protectors

For citation: Minushkin O.N., Topchiy T.B., Burdina E.G., Novozhenova E.V., Tugova Yu.E. Biliary sludge as a stage of gallstone disease: the successes and difficulties of treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):110–116. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-110-116.

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

ВВЕДЕНИЕ

Термином «билиарный сладж» (БС) обозначают любую неоднородность желчи, выявляемую при ультразвуковом исследовании (УЗИ). Понятие о БС (biliary sludge) появилось впервые в 1970 г. в англоязычной литературе (в переводе с английского обозначает ил, грязь). Адекватного эквивалента в русском языке найдено не было, поэтому в отечественную медицину он был внедрен в оригинальной транскрипции. Согласно последней классификации желчнокаменной болезни (ЖКБ), утвержденной 3-м Съездом научного общества гастроэнтерологов России в 2003 г., БС отнесен к начальной (предкаменной) стадии ЖКБ [1]. По характеру изменений внутрипузырной желчи, полученной при УЗИ, выделяют три основных типа БС (рис. 1).

■ *I тип* – взвесь мелких гиперэхогенных частиц, смещающихся при изменении положения тела и не дающих акустической тени – микролитиаз;

■ *II тип* – эхонеоднородная желчь различной плотности, формирующая уровни за счет разницы плотности образований, смещаемых при изменении положения и не дающих акустической тени;

■ *III тип* – замазкообразная желчь в виде подвижных и/или фиксированных сгустков без акустической тени.

И наконец, в настоящей публикации мы бы хотели представить IV тип, который по характеру УЗИ-образований не отличается от представленных, но элементы осадка, формирующие БС, располагаются пристеночно, что связано с воспалительными изменениями стенки желчного пузыря (ЖП) (рис. 2).

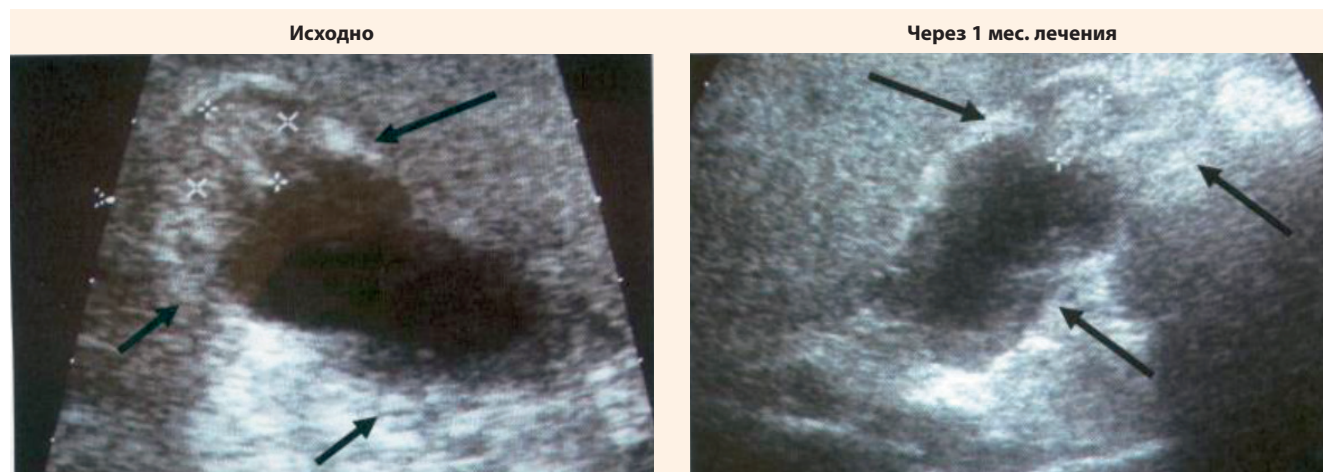
Широкое внедрение УЗИ в клиническую практику позволило пересмотреть наши взгляды на ЖКБ: установить стадийность ее течения, лучше понять механизмы камнеобразования, более четко определить возможности первичной и вторичной профилактики, сузить показания к хирургическому лечению. Начало новых научных и практических положений и разработок было положено

● **Рисунок 1.** Ультразвуковые варианты билиарного сладжа

● **Figure 1.** Biliary sludge ultrasonic variants



● **Рисунок 2.** УЗИ больного с БС IV типа
 ● **Figure 2.** Ultrasound imaging of a patient with type 4 BS



принятием новой классификации ЖКБ (3-й Съезд гастроэнтерологов России, 2003 г.) [1].

В принятой классификации выделяют 4 стадии:

I стадия – начальная (предкаменная):

- густая неоднородная желчь;
- формирование БС: микролиты, замазкообразная желчь, сочетание замазкообразной желчи с микролитами;

II стадия – формирование желчных камней;

III стадия – хронический рецидивирующий калькулезный холецистит;

IV стадия – осложнения.

Рассматривая стадию ЖКБ, фиксируют следующие важные компоненты образования камней ЖП: локализация (общий желчный проток – ОЖП, ЖП); количество (одиночные, множественные); состав (холестериновые, пигментные, смешанные); клиническое течение (латентное, болевое, диспепсическое, вариантное – язвенopodobное, колитоподобное и др.).

Классификация проста, но, как и положено, позволяет ответить на вопрос: какую тактику должен избрать врач для максимально адекватного ведения больного [2]. Рассматривая вопросы эпидемиологии, следует отметить два аспекта: 1) высокую распространенность ЖКБ и БС (в разных регионах мира от 3 до 15%; в России – от 3 до 19,5%); 2) неуклонный рост формирования БС¹ [1].

Почему так много внимания уделяется БС? Сегодня уже можно ответить на этот вопрос! В первую очередь потому, что эта стадия болезни обратима (осадок ЖП можно растворить и, зная патогенез формирования, либо устранить сформированный БС, либо не допустить его образования).

Исходя из этого важного положения на сегодняшний день выделены факторы риска формирования БС, из которых мы сформировали 4 группы:

1-я группа – патология органов верхних отделов ЖКТ (гастрит, дуоденит, язвенная болезнь, дуоденостаз, опери-

рованный желудок, папиллит, холестероз ЖП, бескаменный холецистит, гипофункция ЖП);

2-я группа – патология органов ЖКТ и общие расстройства, ведущие к нарушению enteroгепатической циркуляции ЖК (сахарный диабет, неалкогольная жировая болезнь печени, заболевания кишечника, гемиколэктомия) [3, 4];

3-я группа – гематологические заболевания, сопровождающиеся гемолизом и непрямым гипербилирубинемией [5];

4-я группа – лекарства, формирующие БС (гормональные контрацептивы, статины, препараты кальция, спазмолитики и др.).

Выделение факторов риска образования БС важно, так как нацеливает на первичную и вторичную профилактику ЖКБ, позволяет сформулировать наиболее реальную программу обследования и выбрать тактику лечения.

Комментируя выделение групп риска, следует остановиться на гематологических заболеваниях и гемолизе, продукты метаболизма которых формируют билиарную форму сладжа. Эта группа составляет 10% всех больных. Характер сладжа устанавливается денситометрически. При этом средняя плотность желчи с билирубиновым сладжем составляла $11,3 \pm 1,8$ НИ, холестеринового – $5,9 \pm 0,9$ (по данным МСКТ)² [6–8].

Цель настоящего исследования – определить возможности диагностики БС в условиях поликлиники.

Задачи:

- 1) установить частоту диагностики БС;
- 2) оценить особенности и зависимость лечения от типа БС;
- 3) оценить исход лечения в зависимости от последующего ведения больных;
- 4) предложить алгоритм ведения больных после диагностики БС.

МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

На базе одной из поликлиник проанализированы результаты УЗИ 1117 больных (по диспансеризации).

¹ Новоженова Е.В. Билиарный сладж: факторы риска, диагностика, лечение, прогноз. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2017.

² Там же.

У 218 выявили БС. Из этих больных сформированы 4 группы: 1-я – 20 больных с I типом БС; 2-я – 20 больных со II типом; 3-я – 20 больных с III типом; 4-я – 10 больных с IV типом БС. Пятую (контрольную) группу составили 60 больных, которые после установления БС отказались от активного наблюдения и лечения.

Всем больным проводилось:

- УЗИ (в том числе после проведения пищевой нагрузки);
- общий анализ крови, мочи;
- биохимическое исследование крови: АЛТ, АСТ, белок и фракции, билирубин, холестерин, щелочная фосфатаза, С-реактивный белок;
- рентгенологическое исследование (по показаниям);
- водородный дыхательный тест;
- изучение моторики кишечника (карболоновая проба, электромиография).

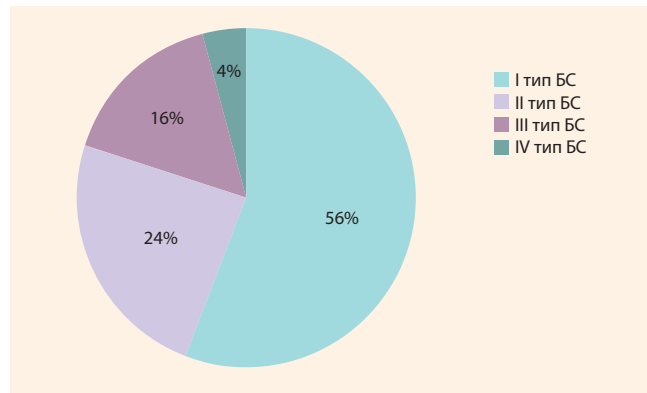
Лечение больных с холестериновым БС проводилось отечественным препаратом урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) Эксхол в суточной дозе 15–20 мг/кг массы тела; поддерживающая доза – 5–10 мг/кг массы тела; при IV типе БС лечение было комбинированным – Эксхол + Адисорд (нитрофураксид 800 мг в сутки, 5 сут).

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И НАБЛЮДЕНИЯ

Частота диагностики (1-я задача). УЗИ (по диспансеризации) проводится всем больным. За год прошли обследование 1117 больных (преобладали женщины – 59,3%). Частота выявления БС составила 19,5% – 218 больных. В структуре БС преобладал I тип – 56,1% больных, II тип (густая желчь с уровнем) встречался реже – у 23,4%, III тип – у 16,3%, и особый, IV тип, – у 4,2% (рис. 3).

● **Рисунок 3.** Структура БС по данным УЗИ (типы), n = 218

● **Figure 3.** BS profile based on the ultrasound findings (types), n = 218



Оценка клиники. Клинические проявления были представлены: болью в правом подреберье постоянного типа или в виде колики – у 43,3% больных (чаще при IV типе БС), билиарной диспепсией – у 3,8%, сочетанием боли и билиарной диспепсии – у 22%. Бессимптомное течение зафиксировано у 30,9% больных, преимущественно с I типом БС.

Эти данные позволили сделать следующие заключения:

- диспансеризация позволяет выявить наличие БС у 19,5% больных;
- в диагностике БС не следует опираться на клинические проявления (у 31% больных клиника отсутствует);
- диагностика должна носить активный характер, так как она определяет и показания, и интенсивность терапии;
- 2, 3, 4-я задачи представлены результатами лечения и активного наблюдения за больными (1, 2, 3, 4, 5-й групп), а они сформированы после установления характера БС. Группы больных 1–4 имели холестериновый сладж (по данным денситометрии).

Фармакотерапия холестеринового сладжа сводится к назначению препаратов УДХК (мы использовали отечественный препарат Эксхол в суточной дозе 15 мг/кг массы тела). В зависимости от участия других патогенетических факторов могут использоваться холецистокинетики (при гипотонии ЖП), гепатопротекторы при нарушении функциональной активности печени, а также препараты – регуляторы градиента давления. У больных с IV типом БС (рис. 2) фармакотерапия носила сочетанный характер (см. выше). Выбор печеночного протектора осуществляли на основании классификации, предложенной О.Н. Минушкиным и соавт. [5]. Препараты УДХК практически действуют на все звенья патогенеза БС, не только изменяя литогенные свойства желчи [9], но и протектируя печеночную клетку.

Классификация печеночных протекторов

(О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский, А.А. Букичук, 2012 г.)

1. Препараты, действующие преимущественно на проявления синдрома цитолиза, уменьшающие жировую инфильтрацию печени (Эссенциале форте, Фосфонциале и др.).
2. Препараты, действующие преимущественно на проявления синдрома холестаза:
 - а) препараты УДХК (Эксхол, Урсосан и др.);
 - б) препараты, содержащие S-аденозилметионин (Гептрал, Самеликс и др.).
3. Препараты с преимущественно детоксикационным действием:
 - а) применяющиеся при острой и хронической алкогольной интоксикации (Метадоксил, Ропрен);
 - б) применяющиеся при других формах токсического поражения печени, в том числе при лекарственном поражении (Эксхол, Урсосан);
 - в) содержащие флавоноиды расторопши (Гепабене, Легалон, Карсил).
4. Препараты, препятствующие развитию фиброза и рекомендованные к применению на стадии цирроза печени:
 - а) препараты УДХК (Эксхол, Урсосан);
 - б) препараты, содержащие флавоноиды расторопши (Карсил);
 - в) препараты группы полипропиленов (Ропрен).
5. Препараты с предположительно противовирусной активностью (ингибирующие репликацию вируса гепатита С):

а) препараты, содержащие флавоноиды расторопши (Силибин, Силимарин – экспериментальные данные);
б) препараты, способствующие переходу вируса в латентное состояние и стимулирующие синтез интерферона (Лаеннек, Урсосан, Эксхол).

6. Препараты, стимулирующие регенерацию гепатоцитов и модулирующие иммунный ответ (Лаеннек).

7. Препараты с комбинированным гепато- и нейротропным действием, влияющие на центральную и периферическую нервную систему (Метадоксил, Ропрен).

Лечение проводилось препаратом Эксхол в суточной дозе 15 мг на кг массы тела в течение 12 нед. Контрольный тест – УЗИ каждые 4 нед. Первое контрольное исследование установило, что у 65% больных БС был купирован полностью, у 15% уменьшился на 50% и у 20% сохранялся на исходном уровне (II и III типы БС). Больным с сохранившимся БС было продолжено лечение Эксхолом в той же дозе еще в течение 2 мес, при этом у 20% больных БС купировали, у 15% (9 больных) лечение продолжили, но терапия была дополнена миотропным спазмолитиком Спарекс, так как у них фиксировали спазм СО. Контрольное УЗИ установило формирование камней у 2 больных (исследование было дополнено восходящей панкреатохолангиографией, выявлен органический стеноз СО и проведена папиллосфинктеротомия). Анализ этих случаев показал, что камни формируются у больных в ситуациях, когда не удается преодолеть препятствие и выровнять градиент давления (по нашим данным, 6%, когда был установлен органический стеноз СО).

По достижении санации БС больные продолжили принимать поддерживающие дозы Эксхола (500 мг) 10 дней каждого месяца. Контролем являлось УЗИ, проводимое каждые 3 мес. В случаях изменения литогенных свойств желчи и появления «негомогенности» доза могла быть увеличена до 7,5–10 мг на кг массы тела. Основанием к УЗИ являлось также появление клинических эквивалентов (тяжести в эпигастрии и в правом подреберье, изменение характера стула). Таких больных в нашем исследовании было 10%. Денситометрия уста-

новила билирубиновый генез БС, и дальнейшее ведение таких пациентов осуществлялось совместно с гепатологом и хирургом.

Результаты лечения больных с БС IV типа (4-я группа); *рис. 2*. Особенностью лечения этой группы было то, что оно сразу носило сочетанный характер. Общая продолжительность лечения составила в среднем 14 нед. БС при этом вел себя следующим образом: сначала в течение 4–5 нед он принял внутривисцеральное расположение (*рис. 4*), а затем стал уменьшаться в объеме. При этом, учитывая медленный характер купирования, доза Эксхола через 8 нед лечения была увеличена у 2 больных до 20 мг на кг массы тела, так как контрольное изучение сократительной способности ЖП показало ее медленное восстановление.

Таким образом, лечение больных IV типом БС должно носить сочетанный характер (УДХК и противовоспалительное). Продолжительность его в среднем составляет 14 нед, при замедлении эффекта доза препарата УДХК может быть увеличена до 20 мг на кг массы тела.

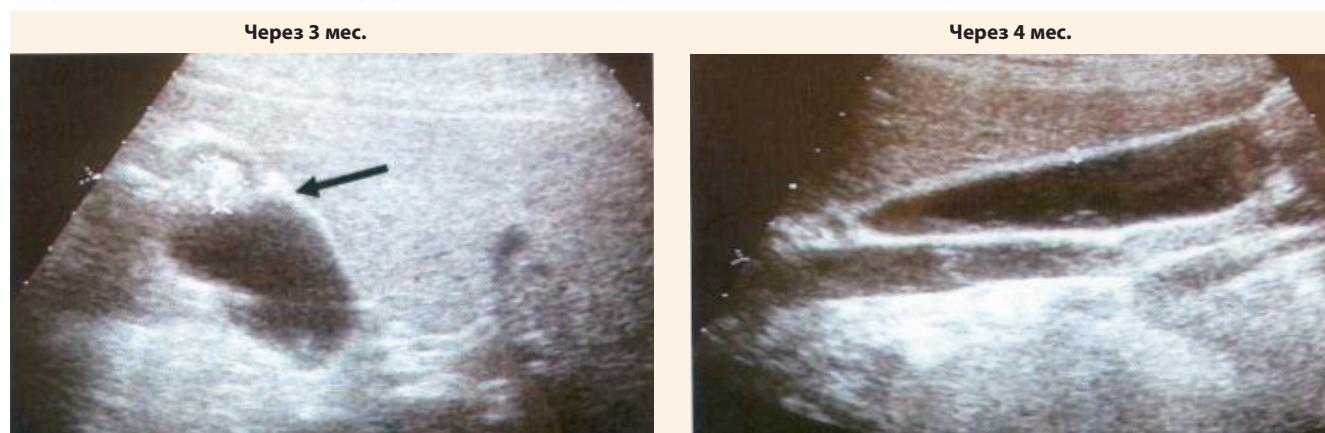
Динамическое наблюдение за больными контрольной группы (5), которым не проводилась санация осадка, показало, что у 50% больных за первый год наблюдения БС самопроизвольно купирован. Диетическая коррекция, которая использована в этой ситуации, изменила синтез желчи и ее состав и оказалась достаточной для восстановления градиента давления по всей билиарной системе, что приводило к самопроизвольному растворению БС (I тип) и восстановлению тока желчи.

У 50% больных БС рецидивировал как в количественном отношении, так и в изменении характера (БС I типа изменился на II–III тип).

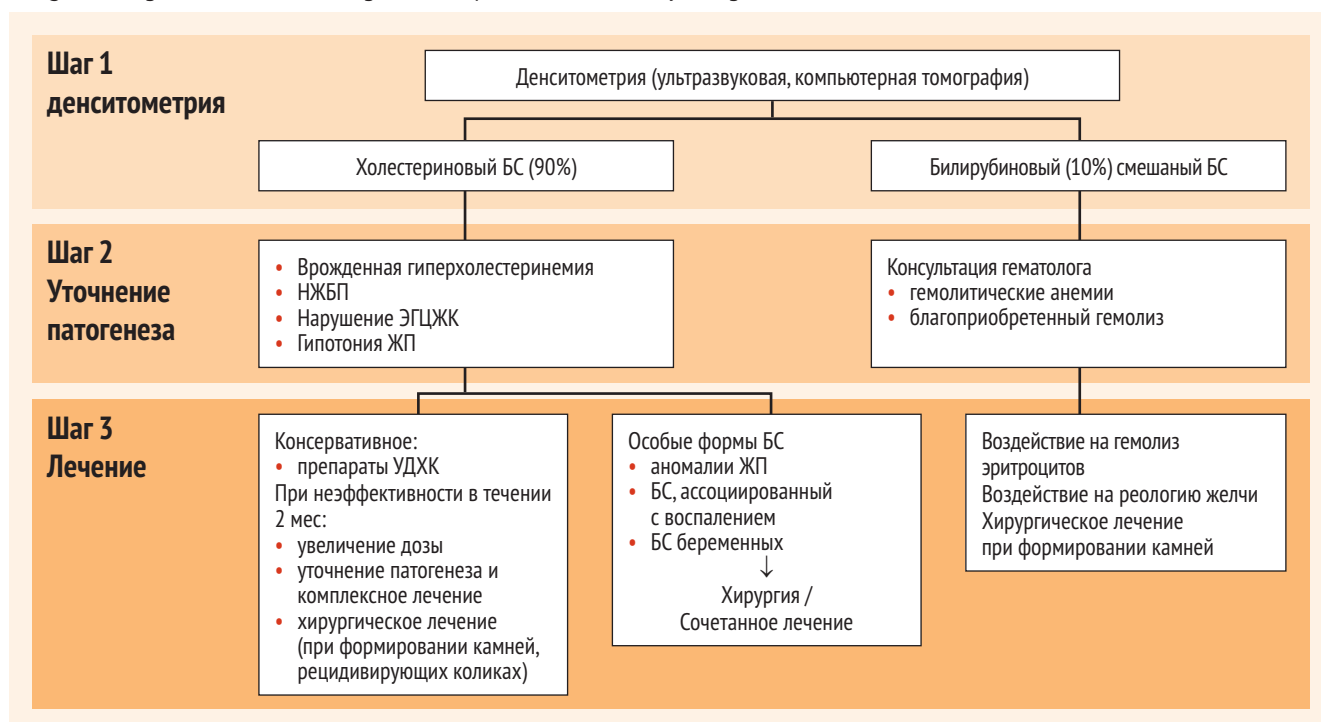
У 3 больных (10%) сформировались камни. Дополнительное обследование их установило, что сократительная способность ЖП была снижена до 30%, установлены также изменения печени, свидетельствующие о нарушении синтеза желчи. Изменение сократительной способности ЖП было связано с высоким градиентом давления, формируемым двенадцатиперстной кишкой (гастродуоденостаз).

● **Рисунок 4.** УЗИ больного с БС в динамике (через 3 и 4 мес лечения)

● **Figure 4.** Repeat ultrasound imaging of a patient with BS (3 and 4 months after treatment)



- **Рисунок 5.** Алгоритм ведения больных с БС
 ● **Figure 5.** Algorithm for the management of patients with biliary sludge



Резюмируя этот раздел исследования, мы считаем, что больные с БС нуждаются не только в купировании БС, но и в санации факторов риска, особенно тех, которые влияют на метаболизм ЖК, сниженную сократительную способность ЖП, зависящую от градиента давления.

Больные с санированным БС (1–4-я группы), продолжающие получать разные варианты поддерживающего лечения, в течение года сохранили эффект, но 17 больных (10%) на основании изменения денситометрических показателей нуждались в увеличении дозы УДХК до 7,5 мг на кг массы тела.

Таким образом, диспансерное наблюдение больных позволяет: установить БС, факторы риска; определить характер БС, провести его санацию и профилактировать рецидив. Отказ от санации БС обрекает больного на прогрессирование патологии, переход БС в камни с последующим более агрессивным течением заболевания и уже хирургическим вмешательством.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный материал позволяет заключить, что ЖКБ на стадии БС может быть излечена. Препаратами выбора для холестеринового БС являются препараты УДХК. Диагностика БС должна быть максимально ранней (на стадии I типа БС). Необходима также диагностика факторов риска, которые должны быть устранены. Все это возможно в условиях диспансерного метода активного наблюдения за больными по индивидуальной программе. Алгоритм ведения больных с установленным БС представлен на рис. 5. Билирубиновый БС определяется у 10% всех больных, и таких больных должны вести гастроэнтерологи совместно с гематологами (или гематологи совместно с гастроэнтерологами).

Поступила / Received 17.11.2020
 Поступила после рецензирования / Revised 02.12.2020
 Принята в печать / Accepted 03.12.2020

Список литературы

- Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей. М.; 2006. 78 с.
- Минушкин О.Н., Бурдина Е.Г., Новоженнова Е.В. Билиарный сладж: решенные и нерешенные вопросы. *Медицинский совет*. 2018;(14):90–96. doi: 10.21518/2079-701X-2018-14-90-96.
- Герок В., Блюм Х. Заболевания печени и желчевыводительной системы. М.; 2009.
- Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей. М.; 2011. Режим доступа: http://kingmed.info/knigi/Gastroenterologiya/book_2768/Bolezni_jelchnogo_puzirya_i_jelchnih_putey_2-e_izdanie-Ilchenko_AA-2011-djvu.
- Минушкин О.Н. *Гепатопротекторы (выбор препарата, продолжительность лечения, оценка эффективности)*. М.; 2014. 21 с.
- Минушкин О.Н., Бурдина Е.Г., Новоженнова Е.В., Васильченко С.А., Гурова Н.Ю. Билиарный сладж, диагностика и лечение в условиях поликлиники. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013;(9):14–20. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21440309>.
- Маев И.В., Дичева Д.Т., Бурагина Т.А. Диагностика и лечение билиарного сладжа у больных язвенной болезнью. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2007;17(4):68–72. Режим доступа: http://old-gastro-j.ru/files/s12_1306315275.pdf.
- Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Солуянова И.П., Рушева Т.Б. Современные подходы к терапии пациентов с билиарным сладжем: как подобрать оптимальную схему? *Медицинский алфавит*. 2019;1(6):5–12. doi: 10.33667/2078-5631-2019-1-6(381)-5-12.
- Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Иванова О.И., Шапошникова О.Ф. Урсодезоксихолевая кислота в лечении больных с билиарным сладжем. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;(25):10–13. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21752551>.

References

1. Ilchenko A.A. *Diseases of the gallbladder and biliary tree*. Moscow; 2006. 78 p. (In Russ.)
2. Minushkin O.N., Burdina E.G., Novozhenova E.V. Biliary sludge: solved and unresolved issues. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(14):90–96. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-14-90-96.
3. Blyum H.E., Gerok V. *Krankheiten der Leber und des biliaren Systems*.
4. Ilchenko A.A. *Diseases of the gallbladder and biliary tree*. Moscow; 2011. (In Russ.) Режим доступа: http://kingmed.info/knigi/Gastroenterologiya/book_2768/Bolezni_jelchnogo_puzirya_i_jelchnih_putey_2-e_izdanie-Ilchenko_AA-2011-djvu.
5. Minushkin O.N. *Hepatoprotectors (choice of a drug, duration of treatment, assessment of efficacy)*. Moscow; 2014. 21 p. (In Russ.)
6. Minushkin O.N., Burdina E.G., Novozhenova E.V., Vasilchenko S.A., Gurova N.Yu. Biliary sludge: diagnosis and treatment at an outpatients clinic. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroehnterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2013;(9):14–20. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21440309>.
7. Mayev I.V., Dicheva D.T., Buragina T.A. Diagnostics and treatment of biliary sludge in patients with peptic ulcer. *Rossiyskiy zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2007;17(4):68–72. (In Russ.) Available at: http://old-gastro-j.ru/files/s12_1306315275.pdf.
8. Yakovenko E.P., Agafonova N.A., Yakovenko A.V., Ivanov A.N., Soluyanov I.P., Rusheva T.B. Modern approaches to treatment of patients with biliary sludge: how to choose optimal scheme? *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet*. 2019;1(6):5–12. (In Russ.) doi: 10.33667/2078-5631-2019-1-6(381)-5-12.
9. Minushkin O.N., Elizavetina G.A., Ivanova O.I., Shaposhnikova O.F. Ursodeoxycholic acid in the treatment of patients with biliary sludge. *Ehffektivnaya farmakoterapiya = Effective Drug Therapy*. 2012;(25):10–13. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21752551>.

Информация об авторах:

Минушкин Олег Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии, Центральная государственная медицинская академия; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; e-mail: omin3@yandex.ru

Топчий Татьяна Борисовна, к.м.н., доцент кафедры гастроэнтерологии, Центральная государственная медицинская академия; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; e-mail: tantop@mail.ru

Бурдина Елена Григорьевна, д.м.н., заведующая отделением гастроэнтерологии, Поликлиника №3 Управления делами Президента Российской Федерации; 129090, Россия, Москва, Грохольский переулок, д. 31; e-mail: bourd@mail.ru

Новоженова Елена Вячеславовна, к.м.н., врач-терапевт кабинета профилактики, Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, переулок Сивцев Вражек, д. 26/28; e-mail: alena3009@yandex.ru

Тугова Юлия Евгеньевна, к.м.н., заведующая лечебно-диагностическим отделением поликлиники, Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации; 119285, Россия, Москва, Мичуринский проспект, д. 6, стр. 15; e-mail: ytugova@yandex.ru

Information about the authors:

Oleg N. Minushkin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Gastroenterology, Central State Medical Academy; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; e-mail: omin3@yandex.ru

Tatyana B. Topchiy, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Gastroenterology, Central State Medical Academy; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; e-mail: tantop@mail.ru

Elena G. Burdina, Dr. of Sci. (Med.), Head of Department of Gastroenterology, Polyclinic No. 3 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 31, Grokholskiy Lane, Moscow, 129090, Russia; e-mail: bourd@mail.ru

Elena V. Novozhenova, Cand. of Sci. (Med.), General Practitioner, Prevention Room, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia; e-mail: alena3009@yandex.ru

Yuliya E. Tugova, Cand. of Sci. (Med.), Head of Diagnostic and Treatment Department, Polyclinic, United Hospital and Polyclinic of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 6, Bldg. 15, Michurinskiy Ave., Moscow, 119285, Russia; e-mail: ytugova@yandex.ru

Дифференцированный подход к выбору ИПП у пациента с ГЭРБ в практике врача амбулаторного звена на клиническом примере

И.Г. Пахомова¹✉, ORCID: 0000-0002-3125-6282, e-mail: pakhomova-inna@yandex.ru

Г.Ю. Кнорринг², e-mail: knorring@mail.ru

Т.Н. Кочегура¹, ORCID: 0000-0002-4869-4051, e-mail: t_kochegur@mail.ru

Е.Ю. Павлова³, e-mail: epavlova.doc@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – широко распространенное заболевание. Несмотря на тот факт, что разработаны различные подходы к терапии и профилактике рецидивов данного заболевания, число пациентов с ГЭРБ, в т.ч. и рефрактерной формой ГЭРБ, лишь увеличивается. На сегодняшний день хорошо изучены и описаны возможные звенья патогенеза данного заболевания, которые определяют те или иные подходы к лечению различных вариантов ГЭРБ. Эффективная медикаментозная терапия ГЭРБ включает назначение ингибиторов протонной помпы. Вместе с тем врачи нередко сталкиваются с проблемой неэффективности применения ИПП у пациентов с ГЭРБ или с т.н. рефрактерной формой ГЭРБ. Причины неэффективности терапии ИПП могут быть связаны не только с патогенетическими особенностями ГЭРБ и терапией, но и с самим пациентом. Установить причину неэффективности терапии ИПП при соблюдении пациентом всех назначений позволяет суточный рН-мониторинг. При неэффективном кислотоподавлении в желудке необходимо увеличить дозу ИПП или заменить его. Важно назначать как эффективные, так и безопасные средства коррекции симптомов ГЭРБ, а также учитывать возможность длительного поддержания ремиссии при их применении. Данным требованиям отвечают ИПП, созданные в варианте энантиомеров, обладающие улучшенным фармакокинетическим профилем. Примером данного дифференцированного подхода является появившийся относительно недавно на российском фармацевтическом рынке правовращающий моноизомер лансопризола препарат декслансопризол с технологией двойного высвобождения и возможностью длительно поддерживать антисекреторный эффект. Применение данного препарата представлено в клиническом случае.

Ключевые слова: ГЭРБ, рефрактерность, рН-импедансометрия, ингибиторы протонной помпы, декслансопризол

Для цитирования: Пахомова И.Г., Кнорринг Г.Ю., Кочегура Т.Н., Павлова Е.Ю. Дифференцированный подход к выбору ИПП у пациента с ГЭРБ в практике врача амбулаторного звена на клиническом примере. *Медицинский совет.* 2020;(21):118–125. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-118-125.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Differentiated approach to the choice of PPI in a patient with GERD in the practice of an outpatient (with a clinical case)

Inna G. Pakhomova¹✉, ORCID: 0000-0002-3125-6282, e-mail: pakhomova-inna@yandex.ru

German Yu. Knorring², e-mail: knorring@mail.ru

Tatiana N. Kochegura¹, ORCID: 0000-0002-4869-4051, e-mail: t_kochegur@mail.ru

Elena Yu. Pavlova³, e-mail: epavlova.doc@mail.ru

¹ Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a widespread disease. Despite the fact that different approaches to the treatment and prevention of recurrence of this disease have been developed, the number of patients with GERD, including refractory form of GERD, is only increasing. To date, well studied and described the possible links of the pathogenesis of this disease, which predetermine certain approaches to the treatment of various variants of GERD. Effective drug therapy of GERD includes the appointment of proton pump inhibitors (PPI). However, doctors are often faced with the problem of ineffective use of PPI in patients with GERD or with the so-called refractory form of GERD. The reasons for the ineffectiveness of therapy of PPI can be associated not only with the pathogenetic features of GERD and therapy, but also with the patient himself. Daily pH monitoring allows to determine the

cause of the ineffectiveness of the treatment of PPI if the patient complies with all prescriptions. With ineffective acid suppression in the stomach, it is necessary to increase the dose of PPI or replace it. It is important to prescribe both effective and safe means of correcting the symptoms of GERD, and also take into account the possibility of long-term maintenance of remission when using them. These requirements are met by PPI, created in the form of enantiomers, having an improved pharmacokinetic profile. An example of this differentiated approach is dexlansoprazole, a law-converting monoisomer of lansoprazole with double release technology and the ability to maintain the antisecretory effect for a long time, which appeared relatively recently on the Russian pharmaceutical market. The use of this drug is presented in a clinical case.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, refractory, impedance-pH monitoring, Proton-pump inhibitors (PPIs), dexlansoprazole

For citation: Pakhomova I.G., Knorr G.Yu., Kochegura T.N., Pavlova E.Yu. Differentiated approach to the choice of PPI in a patient with GERD in the practice of an outpatient (with a clinical case). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):118–125. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-118-125.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сегодня хорошо изучены и описаны возможные звенья патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), которые определяют те или иные подходы к лечению различных ее вариантов, а также к профилактике рецидивов ГЭРБ. Вместе с тем, как показывает клиническая практика, число пациентов, страдающих ГЭРБ, увеличивается, в т. ч. и с рефрактерной к терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) формой. Распространенность ГЭРБ на сегодня составляет 8–33% по всему миру [1]. В России распространенность ГЭРБ варьирует от 11,6 до 23,6% [2]. При этом истинный показатель, вероятно, превышает статистические данные по причине высокой вариабельности симптоматики, самолечения пациентов и низкой обращаемости их за медицинской помощью. Следовательно, актуальным становится вопрос адекватной диагностики и дифференцированной терапии ГЭРБ. Целью данной публикации является представить данные обзора литературы по диагностике ГЭРБ, в первую очередь по основным параметрам рН-импедансометрии, а также дифференцированному подходу в терапии ИПП при рефрактерной ГЭРБ на клиническом примере.

ДИАГНОСТИКА ГЭРБ

Диагностика ГЭРБ включает в себя клиническую оценку предъявляемых жалоб и анамнеза заболевания, а также данных эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), результата теста с ИПП, функциональных методов исследования – рН-импедансометрии и при необходимости манометрии пищевода высокого разрешения. При этом если ЭГДС является достаточно доступным методом диагностики, то рН-импедансометрия на сегодняшний день выполняется пока только в специализированных клиниках. Между тем данный метод диагностики является «золотым стандартом» выявления всех типов рефлюксов (жидких, газовых, смешанных) [3]. В этой связи для врача амбулаторного звена необходимо уметь оценивать наиболее важные диагностические показатели или параметры при проведении суточной рН-импедансометрии для дифференциальной диагностики ГЭРБ и других заболеваний, сопровождающихся изжогой, и ответ на терапию ИПП.

Одним из основных показателей рН-импедансометрии является *время экспозиции кислоты (%)* – процент времени за сутки, в течение которого рН в пищеводе составляет < 4 . Данный параметр считается достоверно нормальным при значении $< 4\%$ и достоверно патологическим при значении $> 6\%$. Если значение находится в диапазоне 4–6%, данные неубедительны [4]. Важно подчеркнуть, что время экспозиции кислоты – один из маркеров ответа на лекарственную и хирургическую антирефлюксную терапию. Так, показатель $> 6\%$ будет свидетельствовать о диагнозе ГЭРБ и обуславливать лучший ответ на лечение [5]. Если у пациента с изжогой и нормальной ЭГДС время экспозиции кислоты будет находиться в пределах нормальных значений, следует проводить дифференциальную диагностику между гиперчувствительным пищеводом и функциональной изжогой на основании дополнительных параметров.

Другим показателем рН-импедансометрии является *количество рефлюксов за сутки*. Достоверно повышенным является суточное количество рефлюксов > 80 , а в том случае, если их < 40 за сутки, это расценивается как физиологическое количество [5].

Важными параметрами рН-импедансометрии являются *индекс симптома (SI, symptom index)* и *вероятность ассоциации симптома с рефлюксом (SAP, symptom association probability)*, которые позволяют оценить наличие связи эпизодов изжоги с эпизодами рефлюксов. SI – это процент симптомов одного типа, связанных с рефлюксами, по отношению к общему числу симптомов этого типа, зафиксированных во время исследования. SI считается положительным, если его значение составляет не $< 50\%$. SAP – это характеристика, которая устанавливает вероятность взаимосвязи симптомов и рефлюксов. Если $SAP \geq 95\%$, связь между рефлюксами и симптомами положительная [6]. Оба показателя являются предикторами эффективности антирефлюксного лечения, как лекарственного, так и хирургического.

Относительно новыми, но также важными параметрами рН-импедансометрии являются *индекс послерефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны (PSPW index – postrefl ux swallow-induced peristaltic wave index)* и *средний ночной базальный импеданс (MNBI – mean nocturnal baseline impedance)*, которые имеют значение в первую очередь в дифференциации пациентов с

эндоскопически негативной изжогой [7]. Расчет MNBI основан исключительно на данных, измеряемых рН-импедансметром автоматически. MNBI имеет преимущество перед индексом симптома SI и вероятностью ассоциации симптома SAP, т. к. не зависит от ошибок, которые могут допускать пациенты при фиксации возникающих симптомов [8]. Использование базового уровня ночного импеданса MNBI при рН-импедансометрии пищевода повышает точность диагностики заболеваний, сопровождающихся изжогой (табл.).

● **Таблица.** Медианы базового уровня импеданса в пищеводе при различных патологиях, сопровождающихся изжогой [8]

● **Table.** Median baseline impedance levels in the oesophagus in different pathologies accompanied by heartburn [8]

Заболевания, сопровождающиеся изжогой	Значение MNBI (Ом)
Функциональная изжога	3 488
Норма	≥2 292
Гиперсенситивный пищевод	2 274
Неэрозивная рефлюксная болезнь	1 789
Вылеченная эрозивная рефлюксная болезнь	1 741
Эрозивная рефлюксная болезнь	1 129
Рефрактерная рефлюксная болезнь	1 145

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЭРБ

Основными целями терапии ГЭРБ являются купирование и контроль симптомов, улучшение самочувствия и качества жизни, лечение и предотвращение осложнений. Подходами, которые обуславливают (практически наполовину) успех терапии ГЭРБ, являются [9]: изменение образа жизни и пищевых привычек (обязательная предпосылка эффективного антирефлюксного лечения пациентов с ГЭРБ); сон с приподнятым головным концом кровати (не менее чем на 15 см); снижение массы тела при необходимости; отказ от курения, приема спиртных напитков; частое дробное питание; не ложиться после еды в течение первого часа, не есть на ночь (последний прием пищи за 2–3 ч до сна); диетические рекомендации; подбор альтернативных лекарственных препаратов, не влияющих на слизистую пищевода и НПС (если возможно).

Основным направлением лечения во всех случаях ГЭРБ постулируется назначение адекватных доз ИПП, а также длительность их применения в зависимости от формы рефлюксной болезни. Многочисленные рекомендации и обзоры, вплоть до настоящего времени, свидетельствуют о несомненных с точки зрения доказательной медицины успехах антисекреторной терапии пациентов с ГЭРБ в отношении как кратко-, так и долгосрочных перспектив [10, 11]. Международные рекомендации дают возможность начинать терапию ИПП, основываясь на наличии типичных для ГЭРБ жалоб [12], что тем не менее не позволяет достоверно дифференциро-

вать ГЭРБ и другие заболевания, сопровождающиеся изжогой, но оценить эффективность ИПП можно. Современные препараты обладают высокой специфичностью и максимальным уровнем подавления базальной кислотопродукции (90–99%).

При лечении ГЭРБ (в первую очередь эндоскопически позитивной формы) использование ИПП в стандартных терапевтических или, если это необходимо, в удвоенных дозах позволяет добиваться заживления эрозий и язв в пищеводе практически у всех пациентов в течение 4–8 (реже – 12) нед. [10, 13]. При этом поддерживающая терапия в дальнейшем с ежедневным приемом стандартной (или половинной) дозы ИПП обеспечивает ремиссию более чем у 80% пациентов в течение 1 года независимо от исходной тяжести эзофагита [14].

Важно отметить, что, если к 7-му дню терапии нет должного эффекта (купирование изжоги, регургитации), необходимо провести дополнительное исследование причин неэффективности терапии, среди них могут быть недостаточная суточная доза ИПП либо низкий уровень комплаентности больного. В этой связи пациенту необходимо разъяснить правила лечения и сообщить о возможном развитии осложнений заболевания. Если же пациент соблюдает режим и выполняет назначения, но эффект недостаточен, установить причину неэффективности терапии позволяет суточный импеданс – рН-мониторинг [15].

В настоящее время в гастроэнтерологической и терапевтической практике используются ИПП с несколько различающимися химической структурой и механизмом действия. Применяются омепразол (исторически первый «эталонный» ИПП), лансопразол, пантопразол, рабепразол, а также эзомепразол.

Ввиду широкого представительства препаратов данной группы на фармацевтическом рынке, врач зачастую стоит перед выбором назначения того или иного ИПП, и в большинстве случаев выбор обуславливают аспекты клинической эффективности, безопасности и рентабельности.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В качестве примера дифференцированного подхода к выбору ИПП у пациентов с ГЭРБ приводится следующий клинический случай.

Пациентка Л., 26 лет, обратилась с жалобами на периодическую изжогу, возникающую в течение дня без четкой связи с приемом пищи или изменением положения тела, иногда – отрыжка с солоновато-кислым привкусом.

Аппетит сохранен. Стул ежедневно, оформленный, без патологических примесей.

Прибавила в весе за последние 3 мес. 6 кг.

Со стороны других органов и систем активно жалоб не предъявляла.

Из анамнеза заболевания: в течение последнего года стала отмечать частое появление изжоги после приема некоторых продуктов и/или напитков (чипсы, гамбургер, сладкие газированные напитки, маринады, спиртное), иногда связывала появление изжоги с выкуренной сига-

ретой. Не обследовалась, за медпомощью не обращалась. При выраженной изжоге принимала Ренни – с незначительным эффектом. Когда изжога стала беспокоить ежедневно, обратилась к гастроэнтерологу по месту жительства. Пациентка была обследована. Общеклинические анализы – без значимых отклонений.

Протокол видеоэзофагогастродуоденоскопии

Пищевод свободно проходим, слизистая его в нижней трети отечная, гиперемирована, две линейные эрозии протяженностью до 0,5 см, под фибрином. Кардия округлой формы, смыкается не полностью. Зубчатая линия на уровне ножек диафрагмы. В желудке небольшое количество слизи и желчи. Слизистая желудка умеренно гиперемирована, отечна во всех отделах. Складки рельефны, хорошо расправляются при инсуффляции воздухом. Перистальтика активная, прослеживается во всех отделах. Угол желудка сформирован правильно. Привратник округлой формы, проходим, в тонусе. Луковица ДПК не деформирована. Слизистая ДПК не изменена. В просвете ДПК следы желчи. БДС в просвет не выбухает.

Заключение. Недостаточность кардии. Эрозивный рефлюкс-эзофагит кардии А (LA). Эритематозная гастропатия. Дуодено-гастральный рефлюкс 2-й ст.

По данным УЗИ органов брюшной полости: деформация желчного пузыря, фиксированная, билиарный сладж.

Был установлен диагноз «ГЭРБ, эрозивный рефлюкс-эзофагит ст. А (по LA). Недостаточность кардии. Эритематозная гастропатия. Дисфункция желчного пузыря за счет фиксированной деформации. Дуодено-гастральный рефлюкс».

Пациентке была назначена терапия: регулярное дробное питание, механически, химически щадящее, малыми порциями, спать с приподнятым головным концом кровати; ингибитор протонного насоса (пантопразол) 40 мг 2 р/д за 30 мин до еды утром 1 мес., в дальнейшем 40 мг – еще 1 мес.; итоприда гидрохлорид 50 мг 3 р/д за 30 мин до еды – 1 мес. Препарат урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) 250 мг на ночь – 1 мес.

На фоне проводимой терапии была отмечена положительная динамика, изжога беспокоила реже, но полного купирования достигнуто не было, сохранялся солоновато-кислый привкус по утрам.

Через месяц после начала приема препаратов в связи с сохранением жалоб по настоянию мужа обратилась повторно. К моменту обращения прекратила прием итоприда гидрохлорида и препарата УДХК, принимала только пантопразол 40 мг утром.

Из анамнеза жизни: офисный сотрудник, частые стрессы, питается неправильно, нерегулярно, часто бутерброды, перекусы в кафе, употребляет много кофе, нередко ест на ночь. Курит нерегулярно, алкоголь (со слов, вино, шампанское, иногда виски) употребляет только на банкетах в небольших количествах, однако бывает переедание. Перенесенные заболевания: ОРВИ, аппендэктомия в детстве. Наследственные заболевания: мама – ГЭРБ, ЖКБ. Эпидемиологический анамнез: гепатиты, кишечные инфекции и другое отрицала. Аллергологический анамнез спокойный.

Объективно: состояние удовлетворительное, кожные покровы обычной окраски, влажности, чистые, тургор сохранен, видимые слизистые без изменений, глотание не нарушено, голос не изменен. Повышенного питания, ИМТ – 32,1 кг/м². Периферические лимфоузлы не увеличены, отеков нет.

Язык обложен белым налетом у корня. Живот несколько вздут, урчит, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены, безболезненны. Пузырные симптомы отрицательные. В остальном – без изменений.

При объективном обследовании других органов и систем – без отклонений.

Для уточнения динамики состояния слизистой пищевода выполнена видеоэзофагогастродуоденоскопия.

Согласно протоколу видеоэзофагогастродуоденоскопии

Пищевод свободно проходим, слизистая дистального отдела пищевода отечная, гиперемирована. Кардия округлой формы, смыкается не полностью. Зубчатая линия с ровным ходом, расположена на уровне ножек диафрагмы. В желудке небольшое количество прозрачной слизи. Слизистая желудка умеренно гиперемирована, отечна во всех отделах. Складки рельефны, хорошо расправляются при инсуффляции воздухом. Перистальтика активная, прослеживается во всех отделах. Привратник округлой формы, смыкается не полностью. Луковица ДПК не деформирована. Слизистая ДПК не изменена.

Заключение. Недостаточность кардии. Поверхностный дистальный эзофагит. Эритематозная гастропатия.

По данным УЗИ органов брюшной полости: деформация желчного пузыря, фиксированная, билиарный сладж не определяется.

Как видно из описания ЭГДС, на фоне проводимой терапии отмечается положительная динамика: эрозии заэпителизовались, отсутствует дуодено-гастральный рефлюкс (в т. ч. по результатам УЗИ). Однако, учитывая жалобы пациентки на сохраняющуюся изжогу и солоноватый привкус во рту, было назначено проведение суточной рН-импедансометрии пищевода (на фоне 40 мг пантопразола в сутки).

По данным рН-импедансометрии пищевода в течение суток было зарегистрировано 159 рефлюксов ($n < 73$), из них 101 – кислый ($pH < 4$) (рис. 1). При этом рефлюксы преимущественно жидкие, большая часть возникает днем в вертикальном положении. Индекс DeMeester (составной показатель кислотных рефлюксов) значительно выше нормы – 38,6 ($n < 14,7$). Количество рефлюксов, продолжающихся 5 и более минут, выше нормы – 5, при этом продолжительность самого длинного кислого рефлюкса (в положении лежа в ночное время) – 40,9 мин. Время экспозиции кислоты $> 6,3\%$ ($n < 4\%$). Уровень среднего ночного базального импеданса значительно снижен (MNBI) – 719 ohms ($n \geq 2\ 292$). Индекс симптома (SI), ассоциации симптома с рефлюксом (SAP) – положительный для изжоги.

Заключение. Данные анализа суточной рН-импедансометрии пищевода наиболее характерны для рефрактерной ГЭРБ с выраженным кислым рефлюксом.

Обсуждение полученных результатов и возможности терапевтической коррекции

Результаты суточной рН-импедансометрии подтвердили диагноз «ГЭРБ». Более того, согласно полученным данным, у пациентки рефрактерная форма заболевания и назначенный ИПП – пантопризол в данной дозировке, несмотря на положительную эндоскопическую динамику, оказался неэффективным в плане купирования симптомов.

Следует отметить, что практикующие врачи нередко сталкиваются с проблемой неэффективности применения ИПП у пациентов с ГЭРБ (с рефрактерной (резистентной) ее формой). Резистентными к терапии ИПП предложено считать пациентов с отсутствием полного заживления слизистой оболочки пищевода или удовлетворительного купирования симптомов после проведения полного курса лечения стандартной (1 р/сут) дозой ИПП [16]. Причины неэффективности терапии ИПП могут быть связаны не только с патогенетическими особенностями ГЭРБ и терапией, но и с самим пациентом.

Наиболее частыми причинами резистентной ГЭРБ являются несоблюдение рекомендаций врача (низкая степень комплаентности), неправильный прием ИПП, дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс (ДГЭР). Если рН-импедансометрия демонстрирует, что ИПП не обеспечил достаточного подавления кислотопродукции желудка, необходимо увеличить дозу препарата или заменить его (рис. 1) [10].

При наличии ДГЭР, помимо ИПП, необходимо дополнительно назначение в различных комбинациях прокинетиков, урсодезоксихолевой кислоты (цитопротективный эффект), антацидов или препаратов альгиновой кислоты (в качестве адсорбентов желчных кислот и лизолецитина и цитопротекторов) [17].

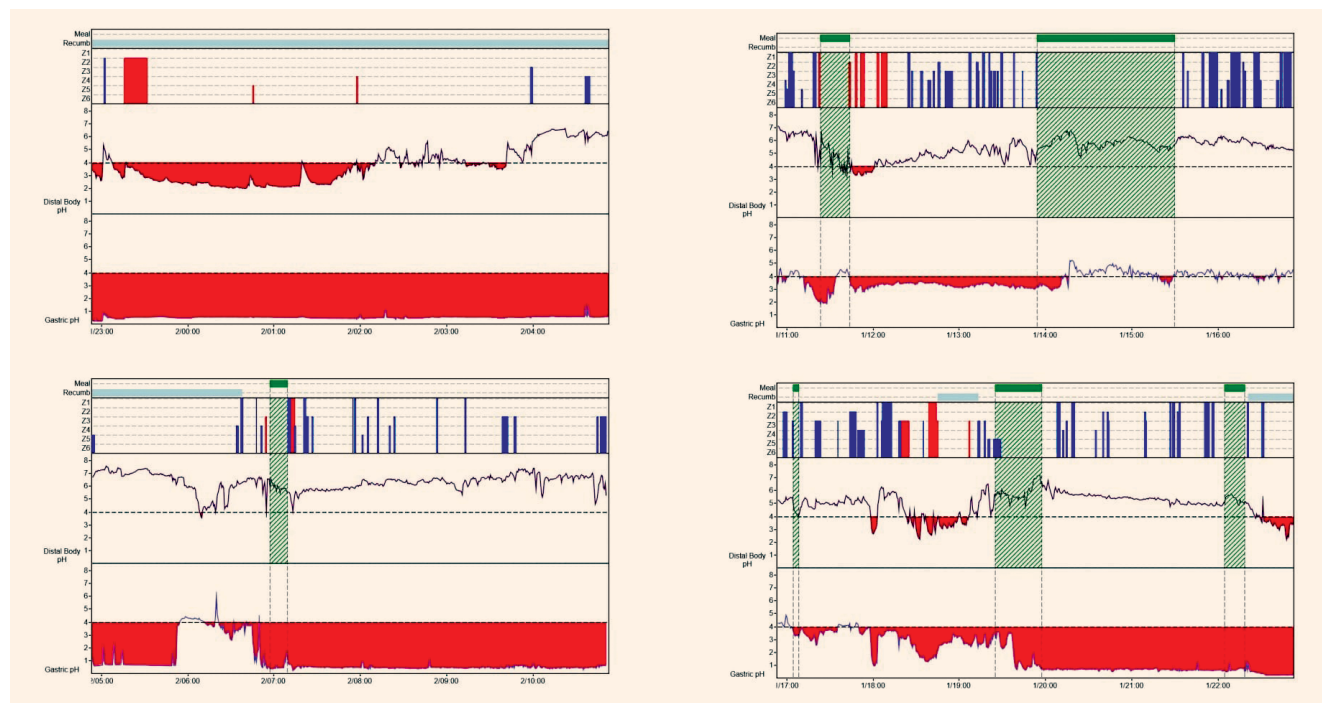
Возможный алгоритм ведения пациента с ГЭРБ при неэффективности назначения ИПП представлен на рис. 2.

В указанном клиническом примере пациентка соблюдала рекомендации врача, получала прокинетик и препарат УДХК, что, безусловно, подтверждается положительной эндоскопической динамикой и данными УЗИ органов брюшной полости. Однако назначенный ИПП не смог обеспечить необходимого кислотоподавления и полного купирования симптоматики.

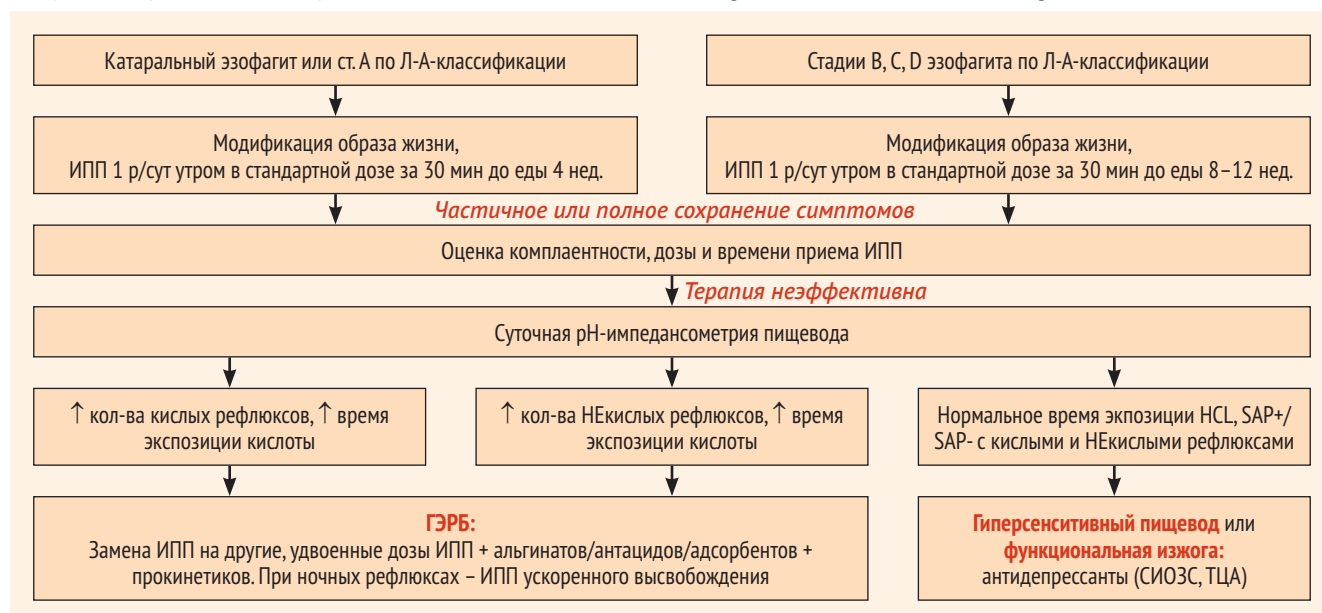
В последние годы особый интерес представляют ИПП, являющиеся моноизомерами. Многие молекулы существуют в двух формах, являясь зеркальным отражением друг друга, подобно правой и левой руке. Такие молекулы называются оптическими изомерами, или энантиомерами. Однако, как правило, только одна из форм доминирует, подходя к различным рецепторам клеток как перчатка к руке, что позволяет улучшить фармакокинетический профиль лекарственного препарата, повысить его эффективность и безопасность. Большинство ИПП представляет собой рацемическую смесь лево- и правовращающих моноизомеров (50/50 S-и R-энантиомеров). Первым ИПП, созданным как моноизомер, был S-энантиомер омепразола эзомепразол, который уже имеет заслуженную клиническую репутацию. В 2014 г. на российском фармацевтическом рынке появился еще один энантиомер – правовращающий энантиомер лансопризола декслансопризол. R-энантиомер имеет более медленный клиренс, что обеспечивает более высокую концентрацию в плазме крови по сравнению с S-энантиомером лансопризола [18]. Декслансопризол хорошо всасывается при приеме внутрь, его биодоступность составляет > 76%. Важно подчеркнуть, что препарат благодаря технологии двойного

● **Рисунок 1.** Суточная рН-импедансометрия пациентки Л., 26 лет

● **Figure 1.** Daily pH-impedancemetry of patient L., 26 years old



● **Рисунок 2.** Алгоритм ведения пациентов с рефрактерной формой ГЭРБ [17, с изм. автора]
 ● **Figure 2.** Algorithm of management of patients with refractory GERD [17, with author's amendments]



высвобождения имеет два пика концентрации в плазме крови: через 1–2 и 4–5 ч после приема, что позволяет длительно поддерживать антисекреторный эффект. Капсула деклансопразола содержит два типа гранул, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Гранулы 1-го типа начинают высвобождать активное вещество в течение 1 ч после приема препарата, гранулы 2-го типа обеспечивают второе высвобождение активного вещества через 4–5 ч после приема, что позволяет сохранять pH желудочного содержимого > 4 в течение 17 ч и принимать препарат 1 р/сут. Кроме того, отмечено, что деклансопразол в дозе 60 мг обеспечивает достоверно лучший контроль показателя pH на протяжении 24 ч по сравнению с эзомепразолом 40 мг/сут [19]. Так, средний уровень внутрижелудочного pH для деклансопразола составил 4,3, а для эзомепразола – 3,7. Различие было статистически значимым ($p < 0,001$).

Деклансопразол может применяться в любое время дня вне зависимости от приема пищи. Для лечения эрозивного эзофагита любой степени тяжести рекомендованной дозой является 60 мг 1 р/сут, курс лечения 8 нед. [20, 21]. Поддерживающая терапия после лечения проводится в течение не менее 6 мес. в дозе 30 мг 1 р/сут. При необходимости (пациентам с эрозивным эзофагитом средней и тяжелой степени) поддерживающая доза может быть увеличена вдвое. Отмена деклансопразола после излечения эрозивного эзофагита не приводит к нарастанию симптоматики и не сопровождается усилением гипергастринемии. Рекомендованной дозой для лечения неэрозивной ГЭРБ является 30 мг 1 р/сут, курс лечения 4 нед.

Важно подчеркнуть преимущество использования деклансопразола в лечении ГЭРБ у пациентов с избыточной массой тела или ожирением. Согласно данным нескольких метаанализов и систематических обзоров, выявлена прямая зависимость между выраженностью

клинической симптоматики ГЭРБ, поражением пищевода и значением индекса массы тела (ИМТ), особенно для $\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$ [22–24]. В представленном клиническом примере ИМТ пациентки составлял – $32,1 \text{ кг/м}^2$, что соответствует ожирению 1-й степени. Известно, что для полного купирования симптоматики требуется более продолжительная терапия ИПП, поскольку длительность лечения прямо пропорционально зависит от веса пациента: если у лиц с нормальной массой тела купирование изжоги происходит на 3-й день от начала терапии, то у лиц с избыточной массой тела – лишь к 9-му дню. Важно отметить, что эффективность деклансопразола не зависит от ИМТ [18].

Пациентке был отменен пантопразол и назначен деклансопразол в дозе 60 мг 1 р/сут на 4 нед., затем по 30 мг 1 р/д в течение еще 6 мес. (при необходимости – и более длительно). При контрольном звонке пациентка сообщила о положительной динамике: изжога и солоновато-кислый привкус во рту купированы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, подход к терапии ГЭРБ должен учитывать патогенетические особенности заболевания, наличие факторов риска повреждения слизистой пищевода у каждого конкретного пациента. ИПП в настоящее время являются, несомненно, препаратами выбора для лечения ГЭРБ. Вместе с тем для достижения наибольшей эффективности лечения и сохранения ремиссии заболевания необходим комплексный подход с рекомендациями по изменению образа жизни и пищевых привычек, и дифференцированный подход к выбору ИПП, особенно при рефрактерных формах ГЭРБ.



Поступила / Received 02.10.2020
 Поступила после рецензирования / Revised 28.10.2020
 Принята в печать / Accepted 30.10.2020

1. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871–880. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304269.
2. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., Васильев Ю.В., Ткаченко Е.И., Абдулхаков Р.А. и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009;(6):4–12. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15234959>.
3. Roman S., Gyawali C.P., Savarino E., Yadlapati R., Zerbib F., Wu J. et al. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastroesophageal reflux disease: update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(10):1–15. doi: 10.1111/nmo.13067.
4. Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E., Zerbib F., Mion F., Smout A. et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351–1362. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722.
5. Patel A., Sayuk G.S., Gyawali C.P. Parameters on esophageal pH-impedance monitoring that predict outcomes of patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):884–891. doi: 10.1016/j.cgh.2014.08.029.
6. Kushnir V.M., Sathyamurthy A., Drapekin J., Gaddam S., Sayuk G.S., Gyawali C.P. Assessment of concordance of symptom reflux association tests in ambulatory pH monitoring. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(9):1080–1087. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05066.x.
7. Frazzoni M., Savarino E., de Bortoli N., Martinucci I., Furnari M., Frazzoni L. et al. Analyses of the post-reflux swallow-induced peristaltic wave index and nocturnal baseline impedance parameters increase the diagnostic yield of impedance-pH monitoring of patients with reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(1):40–46. doi: 10.1016/j.cgh.2015.06.026.
8. Frazzoni L., Frazzoni M., de Bortoli N., Tolone S., Martinucci I., Fuccio L. et al. Critical appraisal of Rome IV criteria: hypersensitive esophagus does belong to gastroesophageal reflux disease spectrum. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(1):1–7. doi: 10.20524/aog.2017.0199.
9. Бордин Д.С. Алгоритм диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;(8):55–58. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/algoritim-diagnostiki-i-lecheniya-gastroezofagealnoy-reflyuksnoy-bolezni/viewer>.
10. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(4):75–95. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95.
11. Beaumont H., Bennink R.J., de Jong J., Boeckxstaens G.E. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. *Gut*. 2010;59(4):441–451. doi: 10.1136/gut.2009.178061.
12. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):308–328. doi: 10.1038/ajg.2012.444.
13. Fass R., Inadomi J., Han C., Mody R., O'Neil J., Perez C.M. Maintenance of heartburn relief after step-down from twice-daily proton pump inhibitor to once-daily dexlansoprazole modified release. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(3):247–253. doi: 10.1016/j.cgh.2011.11.021.
14. Gunaratnam N.T., Jessup T.P., Inadomi J., Lascewski D.P. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(10):1473–1477. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02911.x.
15. Трухманов А.С., Сторонова О.А., Ивашкин В.Т. Клиническое значение 24-часовой pH-метрии в диагностике и оценке эффективности лекарственных препаратов у больных с заболеваниями пищевода и желудка. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(6):55–68. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-6-55-68.
16. Cicala M., Emerenziani S., Guarino M.P., Ribolsi M. Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro-esophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(39):6529–6535. doi: 10.3748/wjg.v19.i39.6529.
17. Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Алгоритм ведения пациентов с рефрактерной формой ГЭРБ. *РМЖ*. 2015;(28):1682–1683. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Algoritim_vedeniya_pacientov_s_refrakternoyformoy_GERB.
18. Peura D.A., Pilmer B., Hunt B., Mody R., Perez M.C. The effects of increasing body mass index on heartburn severity, frequency and response to treatment with dexlansoprazole or lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(8):810–818. doi: 10.1111/apt.12270.
19. Kukulka M., Eisenberg C., Nudurupati S. Comparator pH study to evaluate the single-dose pharmacodynamics of dual delayed-release dexlansoprazole 60 mg and delayed-release esomeprazole 40 mg. *Clin Exp Gastroenterol*. 2011;4:213–220. doi: 10.2147/CEG.S24063.
20. Shin J.M., Kim N. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Proton Pump Inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil*. 2013;19(1):25–35. doi: 10.5056/jnm.2013.19.1.25.
21. Fass R., Johnson D.A., Orr W.C., Han C., Mody R., Stern K.N. et al. The Effect of Dexlansoprazole MR on Nocturnal Heartburn and GERD-Related Sleep Disturbances in Patients With Symptomatic GERD. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(3):421–431. doi: 10.1038/ajg.2010.458.
22. Singh M., Lee J., Gupta N., Gaddam S., Smith B.K., Wani S.B. et al. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(2):284–290. doi: 10.1002/oby.20279.
23. El-Serag H.B., Graham D.Y., Satia J.A., Rabeneck L. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(6):1243–1250. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.41703.x.
24. Hampel H., Abraham N.S., El-Serag H.B. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med*. 2005;143(3):199–211. doi: 10.7326/0003-4819-143-3-200508020-00006.

References

1. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871–880. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304269.
2. Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Vasilev Yu.V., Tkachenko E.I., Abdulkhakov R.A. et al. Multicentre study on the «Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Russia» (MEGRE): first results. *Ehksperimentalnaya i klinicheskaya gastroehnterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2009;(6):4–12. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15234959>.
3. Roman S., Gyawali C.P., Savarino E., Yadlapati R., Zerbib F., Wu J. et al. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastroesophageal reflux disease: update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(10):1–15. doi: 10.1111/nmo.13067.
4. Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E., Zerbib F., Mion F., Smout A. et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351–1362. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722.
5. Patel A., Sayuk G.S., Gyawali C.P. Parameters on esophageal pH-impedance monitoring that predict outcomes of patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):884–891. doi: 10.1016/j.cgh.2014.08.029.
6. Kushnir V.M., Sathyamurthy A., Drapekin J., Gaddam S., Sayuk G.S., Gyawali C.P. Assessment of concordance of symptom reflux association tests in ambulatory pH monitoring. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(9):1080–1087. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05066.x.
7. Frazzoni M., Savarino E., de Bortoli N., Martinucci I., Furnari M., Frazzoni L. et al. Analyses of the post-reflux swallow-induced peristaltic wave index and nocturnal baseline impedance parameters increase the diagnostic yield of impedance-pH monitoring of patients with reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(1):40–46. doi: 10.1016/j.cgh.2015.06.026.
8. Frazzoni L., Frazzoni M., de Bortoli N., Tolone S., Martinucci I., Fuccio L. et al. Critical appraisal of Rome IV criteria: hypersensitive esophagus does belong to gastroesophageal reflux disease spectrum. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(1):1–7. doi: 10.20524/aog.2017.0199.
9. Bordin D.S. Diagnostic and treatment algorithm for gastroesophageal reflux disease. *Ehksperimentalnaya i klinicheskaya gastroehnterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2011;(8):55–58. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/algoritim-diagnostiki-i-lecheniya-gastroezofagealnoy-reflyuksnoy-bolezni/viewer>.
10. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Baranskaya Y.K., Dronova O.B., Zayratyants O.V. et al. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Rossiyskiy zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(4):75–95. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95.
11. Beaumont H., Bennink R.J., de Jong J., Boeckxstaens G.E. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. *Gut*. 2010;59(4):441–451. doi: 10.1136/gut.2009.178061.

12. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):308–328. doi: 10.1038/ajg.2012.444.
13. Fass R., Inadomi J., Han C., Mody R., O'Neil J., Perez C.M. Maintenance of heartburn relief after step-down from twice-daily proton pump inhibitor to once-daily dexlansoprazole modified release. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(3):247–253. doi: 10.1016/j.cgh.2011.11.021.
14. Gunaratnam N.T., Jessup T.P., Inadomi J., Lascewski D.P. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(10):1473–1477. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02911.x.
15. Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Ivashkin V.T. Clinical impact of 24-hour pH-metry in esophageal and stomach diseases diagnostics and pharmacological drugs efficacy testing. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(6):55–68. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-6-55-68.
16. Cicala M., Emerenziani S., Guarino M.P., Ribolsi M. Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro-esophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(39):6529–6535. doi: 10.3748/wjg.v19.i39.6529.
17. Evsyutina Yu.V., Trukhmanov A.S. Algorithm for the management of patients with refractory GERD. *RMZh = RMJ*. 2015;(28):1682–1683. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Algoritm_vedeniya_pacientov_s_refraktornyformoy_GERB.
18. Peura D.A., Pilmer B., Hunt B., Mody R., Perez M.C. The effects of increasing body mass index on heartburn severity, frequency and response to treatment with dexlansoprazole or lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(8):810–818. doi: 10.1111/apt.12270.
19. Kukulka M., Eisenberg C., Nudurupati S. Comparator pH study to evaluate the single-dose pharmacodynamics of dual delayed-release dexlansoprazole 60 mg and delayed-release esomeprazole 40 mg. *Clin Exp Gastroenterol*. 2011;4:213–220. doi: 10.2147/CEG.S24063.
20. Shin J.M., Kim N. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Proton Pump Inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil*. 2013;19(1):25–35. doi: 10.5056/jnm.2013.19.1.25.
21. Fass R., Johnson D.A., Orr W.C., Han C., Mody R., Stern K.N. et al. The Effect of Dexlansoprazole MR on Nocturnal Heartburn and GERD-Related Sleep Disturbances in Patients With Symptomatic GERD. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(3):421–431. doi: 10.1038/ajg.2010.458.
22. Singh M., Lee J., Gupta N., Gaddam S., Smith B.K., Wani S.B. et al. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(2):284–290. doi: 10.1002/oby.20279.
23. El-Serag H.B., Graham D.Y., Satia J.A., Rabeneck L. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(6):1243–1250. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.41703.x.
24. Hampel H., Abraham N.S., El-Serag H.B. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med*. 2005;143(3):199–211. doi: 10.7326/0003-4819-143-3-200508020-00006.

Информация об авторах:

Пахомова Инна Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, доцент кафедры пропедевтики и сестринского дела, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; e-mail: pakhomova-inna@yandex.ru

Кнорринг Герман Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: knorring@mail.ru

Кочегура Татьяна Николаевна, д.м.н., доцент кафедры пропедевтики и сестринского дела, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; e-mail: t_kochegur@mail.ru

Павлова Елена Юрьевна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: epavlova.doc@mail.ru

Information about the authors:

Inna G. Pakhomova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Associate Professor of the Department of Propaedeutics and Nursing, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; e-mail: pakhomova-inna@yandex.ru

German Yu. Knorring, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: knorring@mail.ru

Tatiana N. Kochegura, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics and Nursing, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; e-mail: t_kochegur@mail.ru

Elena Yu. Pavlova, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietology named after S. M. Ryss, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; e-mail: epavlova.doc@mail.ru

Акне как внекишечное проявление целиакии. Подходы к терапии

С.С. Леденцова^{1,5}, ORCID: 0000-0001-9897-5989, e-mail: led23@mail.ru

Н.И. Гуляев², ORCID: 0000-0002-7578-8715, e-mail: nig27@mail.ru

С.И. Ситкин^{3,4}, ORCID: 0000-0003-0331-0963, e-mail: sitkins@yandex.ru

П.В. Селиверстов^{3✉}, ORCID: 0000-0001-5623-4226, e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

¹ Городская поликлиника №76; 194021, Россия, Санкт-Петербург, ул. Хлопина, д. 11, корп. 1

² 3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого; 143420, Россия, Московская обл., г.о. Красногорск, п. Новый, д. 1

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

⁵ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Резюме

Введение. Сегодня внимание исследователей привлекает рост заболеваемости целиакией. Для своевременной диагностики заболевания и определения новых групп риска актуальной задачей является изучение ее внекишечных проявлений. Препаратами первого выбора лечения акне средней и тяжелой степени тяжести являются системные ретиноиды, обладающие гепатотоксическим эффектом, и антибиотики, влияющие на кишечную микрофлору. Для профилактики развития осложнений необходим поиск, разработка и внедрение в практику безопасных комбинаций, в т. ч. с препаратами, обладающими протективным действием на кишечную микрофлору и печень.

Цель. Изучить влияние псиллиума на переносимость и эффективность системной терапии изотретиноином и доксициклином у пациентов с акне средней степени тяжести с целиакией.

Материал и методы. Обследовано 65 больных целиакией с акне средней степени тяжести. Все пациенты были рандомизированы на две группы: 1-я – прием антибиотика (доксициклин) и 2-я – прием системного ретиноида (изотретиноин). Далее каждая группа была распределена на две подгруппы А и Б в зависимости от приема псиллиума. Срок наблюдения составил 8 и 24 нед. соответственно. Все пациенты получали адъювантную наружную терапию. В группах было проведено общеклиническое обследование до лечения, через 2 мес. и после окончания терапии.

Результаты. В подгруппе 1Б (с псиллиумом) на фоне лечения антибиотиком значительных нарушений кишечного микробиоценоза не наблюдалось, в отличие от подгруппы 1А, где проявления дисбиоза усилились. В подгруппе 2А без применения псиллиума отмечалось нарушение углеводного и липидного обмена на фоне лечения изотретиноином, чего не было отмечено у пациентов подгруппы 2Б.

Заключение. Пациенты обеих подгрупп, которые в дополнение к лечению антибиотиком и системным ретиноидом получали псиллиум, после лечения показали лучшие результаты в отношении состояния кожи, показателей общего здоровья и качества жизни.

Ключевые слова: целиакия, внекишечные проявления целиакии, акне, частота встречаемости целиакии у пациентов с акне, профилактика осложнений, псиллиум

Благодарности. Авторы благодарят всех специалистов, принявших участие в работе социального проекта «Победим акне вместе».

Для цитирования: Леденцова С.С., Гуляев Н.И., Ситкин С.И., Селиверстов П.В. Акне как внекишечное проявление целиакии. Подходы к терапии. *Медицинский совет.* 2020;(21):126–135. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-126-135.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acne as a common extraintestinal manifestation of celiac disease. Treatment approaches

Svetlana S. Ledentsova^{1,5}, ORCID: 0000-0001-9897-5989, e-mail: led23@mail.ru

Nikolay I. Gulyaev², ORCID: 0000-0002-7578-8715, e-mail: nig27@mail.ru

Stanislav I. Sitkin^{3,4}, ORCID: 0000-0003-0331-0963, e-mail: sitkins@yandex.ru

Pavel V. Seliverstov^{3✉}, ORCID: 0000-0001-5623-4226, e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

¹ City Polyclinic No. 76; 11, Bldg. 1, Khlopina St., St Petersburg, 194021, Russia

² Third Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky; 1, Novy, g/o Krasnogorsk, Moscow region, 143420, Russia

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

⁴ Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratova St., St Petersburg, 197341, Russia

⁵ St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

Abstract

Introduction. At present, global prevalence of celiac disease attracts increasingly greater attention of researchers. The study of its extraintestinal manifestations is a crucial task for early and timely diagnosis of the disease, as well as the identification of new risk groups. To date, there are only isolated publications concerning the study of celiac disease incidence in patients with acne.

This topic is of particular interest since systemic retinoids with a hepatotoxic effect and antibiotics significantly affecting the intestinal microflora are the first-line drugs in the treatment of moderate and severe acne. Undoubtedly, these side effects influence on the course of acne in celiac patients. So, to prevent the complications of the treatment, it is necessary to search, develop and introduce into practice safe combinations, including drugs having a protective effect both for the intestinal microflora and for the liver. It is known that psyllium (Plantago ovata seed shells/Ispaghula husks) have similar effects.

Objective. To study the effect of psyllium on the tolerability and effectiveness of systemic therapy with isotretinoin and doxycycline in patients with moderate acne with celiac disease.

Material and methods. We examined 65 patients with celiac disease suffering from moderate acne, who were randomized into two groups – group 1 (taking an antibiotic – doxycycline) and group 2 (taking a systemic retinoid – isotretinoin), then each group was divided into two subgroups A and B, depending on the prebiotic intake (powder of oval plantain seeds shells Plantago ovata Forssk (psyllium)). The patients were followed up for 8 and 24 weeks, respectively. All patients received adjuvant topical therapy. In each group, a medical check-up was done before treatment, 2 months after the onset and then after the treatment completion.

Conclusion. Patients in both subgroups who received psyllium in addition to antibiotics and systemic retinoids treatment showed better results after treatment in terms of skin condition, overall health and quality of life.

Keywords: celiac disease, extraintestinal manifestations of celiac disease, acne, incidence of celiac disease in patients with acne, prevention of complications, psyllium

Acknowledgments. The authors would like to thank all the specialists who took part in Let's Kill Acne Together social project activities.

For citation: Ledentsova S.S., Gulyaev N.I., Sitkin S.I., Seliverstov P.V. Acne as a common extraintestinal manifestation of celiac disease. treatment approaches. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):126–135. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-126-135.

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

ВВЕДЕНИЕ

Большой интерес исследователей привлекает растущая во всем мире заболеваемость целиакией [1, 2]. Для ранней и своевременной диагностики заболевания, а также определения новых групп риска актуальной задачей является изучение ее внекишечных проявлений [3–5]. На сегодняшний день существуют единичные зарубежные публикации, посвященные изучению частоты встречаемости целиакии среди пациентов с акне [6, 7]. В доступной литературе подобных исследований по выявлению частоты целиакии среди пациентов с акне в Российской Федерации нами не обнаружено.

Особый интерес эта тема представляет с учетом того, что препаратами первого выбора лечения средней и тяжелой степени тяжести акне являются системные ретиноиды и антибиотики¹ [8, 9].

Как известно, системные ретиноиды оказывают выраженный гепатотоксический эффект, нарушают липидный и углеводный обмены², а антибиотики существенно влияют на микрофлору кишечника [10–12]. Подобные нежелательные явления, несомненно, отражаются на течении акне у пациентов с целиакией, что необходимо учитывать при применении этих групп препаратов в стандартных схемах терапии основного заболевания. Следовательно, для профилактики развития осложнений терапии необходим поиск, разработка и внедрение в практику безопасных комбинаций, в т. ч. с препаратами, обладающими протективным действием как для микрофлоры кишечника, так и для печени.

Подобными эффектами обладает псиллиум – порошок оболочек семян подорожника овального (Plantago

ovata Forssk, Ispaghula husks, Мукофальк, Mucofalk)³. Известно, что это пищевое волокно может модифицировать углеводный обмен путем изменения транзита пищевой кашицы в желудке и тонкой кишке, замедляя всасывание простых углеводов, стимулируя гликолиз и изменяя секрецию инсулина и кишечных гормонов. Подобные эффекты крайне важны для пациентов с акне, которым в настоящее время активно рекомендуется диета с низким гликемическим индексом [13]. Особенно это становится актуальным на фоне терапии системными ретиноидами, способными нарушать углеводный обмен, вплоть до дебюта сахарного диабета первого типа. Другим метаболическим осложнением системной терапии ретиноидами является гипертриглицеридемия, частота возникновения которой фактически может достигать 20% случаев [14]. Известно, что ген Apo C-III может служить мишенью для ретиноидов, действующих с помощью ретиноидного X-рецептора, повышенная экспрессия которого способствует гипертриглицеридемии и атерогенному профилю липопротеинов, наблюдаемому после терапии ретиноидами [15].

Гиполипидемическое действие псиллиума было показано в 8 рандомизированных контролируемых исследованиях с явным улучшением липидного профиля больных [16]. При его приеме происходит усиление бактерицидного действия желчи. Также он играет роль матрикса для ферментов поджелудочной железы, что способствует улучшению пищеварения [17].

При разведении псиллиума в воде, в отличие от грубых пищевых волокон, образуется мягкая желеобразная масса, оказывающая в т. ч. обволакивающее и противовоспалительное цитопротективное действие на слизистую кишечника. Известно, что быстроферментируемая фракция псиллиума замедляет постпрандиальную эвакуацию

¹ Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология-2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс; 2016. 768 с. Режим доступа: https://cnikivi.ru/docs/2335_maket_30.pdf.

² Инструкция по применению лекарственного препарата Акнекутан для медицинского применения. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/acnecutan_21711.

³ Инструкция по применению лекарственного препарата Мукофальк для медицинского применения. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/mucofalk_19050.

ацию из желудка и обладает выраженными пребиотическими свойствами [17]. Происходит стимуляция роста бифидо- и лактобактерий, образование короткоцепочечных жирных кислот, являющихся основным источником энергии для эпителия толстой кишки [18, 19].

Таким образом, многообразие доказанных эффектов мукофалька позволяет применять его в качестве многоцелевой монотерапии, что дает возможность использования системных эффектов одного лекарственного препарата с целью одновременной коррекции нарушенных функций нескольких органов или систем [20].

Учитывая вышесказанное, целью нашего исследования стало изучение влияния псиллиума на переносимость и эффективность системной терапии изотретиноном и доксициклином у пациентов с акне средней степени тяжести с целиакией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами был проведен скрининг [21] на целиакию у больных, обратившихся с 2016 по 2019 г. в СПбГБУЗ «Поликлиника №76» г. Санкт-Петербурга с диагнозом «акне». Все пациенты были информированы и дали свое согласие на участие в исследовании. Критериями включения в данное исследование были: жители Санкт-Петербурга, возраст от 18 лет и старше, имеющие акне различной степени тяжести, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Изначально было обследовано 968 больных, всем определяли уровень антител к тканевой трансглутаминазе (tTG) классов А и G как рекомендованные для скрининга [22, 23]. По результатам первичного проведенного обследования у 4,24% пациентов был обнаружен повышенный уровень антител к tTG. Далее для подтверждения диагноза больные были направлены к гастроэнтерологу. По результатам дополнительного обследования, в т. ч. и генетического анализа с определением гетеродимеров HLA-DQ2 и/или HLA-DQ8 [24], окончательно диагноз целиакии подтвердился у 3,92%.

Большинство пациентов с впервые выявленной целиакией имели акне средней степени тяжести. У них регистрировались: низкая обеспеченность витамином D (недостаточность у 47,7%, дефицит у 33,8% пациентов), анемия у 18,4%, аутоиммунный тиреоидит с явлениями субклинического гипотиреоза у 26,3%, дислипидемия у 23,7%, атопический дерматит у 23,7%. После года соблюдения безглютеновой диеты и констатации факта ремиссии целиакии гастроэнтерологом по всем клинико-лабораторным показателям наблюдалась положительная динамика. В то же время улучшение течения акне наблюдалось только у 17,4% пациентов, остальные 82,6% сохраняли среднюю степень тяжести и продолжали нуждаться в системной терапии. Далее был произведен подбор 46 пациентов, соответствующих критериям отбора и сопоставимых по всем показателям с обнаруженными во время скрининга больными, для проведения второго этапа исследования.

На втором этапе исследования проводилось наблюдение за больными целиакией с акне средней степени

тяжести в динамике на фоне различных видов терапии акне. У всех наблюдаемых пациентов проводилось предварительное клинико-лабораторное исследование.

Окончательно в исследование было включено 65 пациентов с целиакией в стадии ремиссии, имевших среднюю степень тяжести акне, из них 40 женщин (61,5%) и 25 мужчин (38,5%). Все пациенты были сопоставимы по возрасту. Средний возраст больных составил $21,39 \pm 0,27$ года ($21,36 \pm 0,32$ года у женщин, $21,44 \pm 0,47$ года у мужчин). У 48 (73,85%) обследуемых больных при опросе был выявлен наследственный фактор, пациенты отмечали наличие у ближайших родственников акне у 67,69% и целиакии у 10,77%. С момента постановки диагноза пациенты соблюдали безглютеновую диету (БГД) около одного года.

Для оценки ремиссии заболевания всем обследуемым были определены иммунологические маркеры заболевания – антитела к трансглутаминазе (anti-tTG) (IgA и IgG), которые у всех пациентов не превышали референсных значений. Таким образом, все они находились в клинико-иммунологической ремиссии по целиакии.

Для исключения анемического синдрома были выполнены основные показатели клинического анализа крови и определен уровень ферритина, который оказался в пределах нормальных значений.

Далее были проанализированы биохимические показатели, исходные результаты которых соответствовали нормальным значениям, за исключением показателей липидного профиля, несмотря на состояние ремиссии по целиакии. Гипертриглицеридемия была выявлена у 6 из 65 больных (9,23%), гиперхолестеринемия – у 3 из 65 (4,62%), повышение ЛПНП – у 4 из 65 больных (6,15%).

Всем пациентам были выполнены биохимический и бактериологический анализы кала. При оценке показателей биохимического анализа отмечалось сниженное абсолютное содержание уксусной кислоты (C2) $4,58 \pm 0,08$ мг/г, что характерно для нарушения липидного обмена и повышенной утилизации сахаров и аминокислот. Было отмечено увеличение абсолютного содержания пропионовой кислоты (C3) $2,48 \pm 0,05$ мг/г, что характерно для гиперколонизации анаэробной микрофлоры с преобладающим пропионовокислым брожением при избытке соответствующих субстратов, вызванном недостаточностью переваривания в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

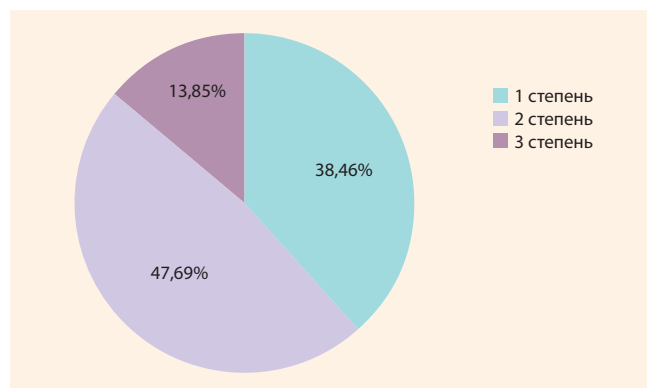
Также отмечалось снижение абсолютного содержания масляной кислоты (C4), что встречается при угнетении основных продуцентов этого вещества, в т. ч. из-за дефицита в рационе питания пищевых волокон, преобладания в нем легкосбраживаемых, простых углеводов, что характерно для БГД. Кроме того, в анализе отмечалось снижение изокилот, характерное для сниженной протеолитической активности анаэробной микрофлоры, ферментативной недостаточности верхних отделов ЖКТ.

Бактериологическое исследование кала на дисбиоз проводилось у пациентов с целью выявления качественных и количественных нарушений состава микрофлоры кишечника, а также патогенной флоры. Для оценки степе-

ни дисбиоза нами использовался отраслевой стандарт «Дисбактериоз кишечника»⁴. Было установлено, что у всех пациентов исходно наблюдались изменения кишечного микробиоценоза: дисбиоз 2-й степени у 31 пациента (47,69%), дисбиоз 1-й степени – у 25 (38,46%), дисбиоз 3-й степени – у 9 (13,85%). Проявления дисбиоза 4-й степени обнаружены не были (рис. 1).

● **Рисунок 1.** Нарушение кишечного микробиоценоза у пациентов с целиакией со средней степенью тяжести акне до начала лечения (n = 65)

● **Figure 1.** Intestinal microbiocenosis disorder in celiac patients with moderate acne, before treatment (n = 65)



Далее были оценены показатели качества жизни у пациентов с целиакией, страдающих акне средней степени тяжести, с использованием шкалы SF-36⁵. Анализ результатов анкетирования показал, что оба компонента здоровья нарушались достаточно выражено с преобладанием отклонений по показателям физического компонента здоровья над психологическим. В то же время среди компонентов физического здоровья самые большие отклонения от нормы были обнаружены в показателях «Общее состояние здоровья» (GH) – $39,53 \pm 0,98$ и «Интенсивность боли» (BP) – $40,85 \pm 0,94$.

⁴ Приказ Минздрава России от 9 июня 2003 г. №231 «Об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника». Режим доступа: <https://zakonbase.ru/content/base/61570>.

⁵ Инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36. Режим доступа: <https://docplayer.ru/26066366-Instrukciya-po-obrabotke-dannyh-poluchennyh-s-pomoshchyu-oprosnika-sf-36.html>.

Что касается показателей психологического компонента здоровья, то более всего страдал показатель «Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» (RE) – $38,49 \pm 2,19$, далее примерно в равных диапазонах цифр следовали показатели «Психическое здоровье» (MH) – $45,36 \pm 1,09$, «Социальное функционирование» (SF) – $44,12 \pm 1,43$, «Жизненная активность» (VT) – $42,82 \pm 0,88$.

Далее больные распределялись на две группы методом простой рандомизации: первая группа (прием антибиотика – доксициклин) и вторая группа (прием системного ретиноида – изотретиноин), каждая группа была распределена на две подгруппы А и Б в зависимости от приема пребиотика (порошок оболочек семян подорожника овального):

■ **1А-подгруппа** – антибиотик (доксициклин 100 мг/сут 4 нед.) – 16 пациентов (24,62%).

■ **1Б-подгруппа** – антибиотик (доксициклин 100 мг/сут 4 нед.) + порошок оболочек семян подорожника овального по одному пакету в день 8 нед. – 16 пациентов (24,62%).

■ **2А-подгруппа** – системный ретиноид (изотретиноин в дозе 0,5 мг/кг массы тела перорально с достижением кумулятивной дозировки от 120 до 150 мг/кг массы тела), длительность лечения составляла 24 нед. – 16 пациентов (24,62%).

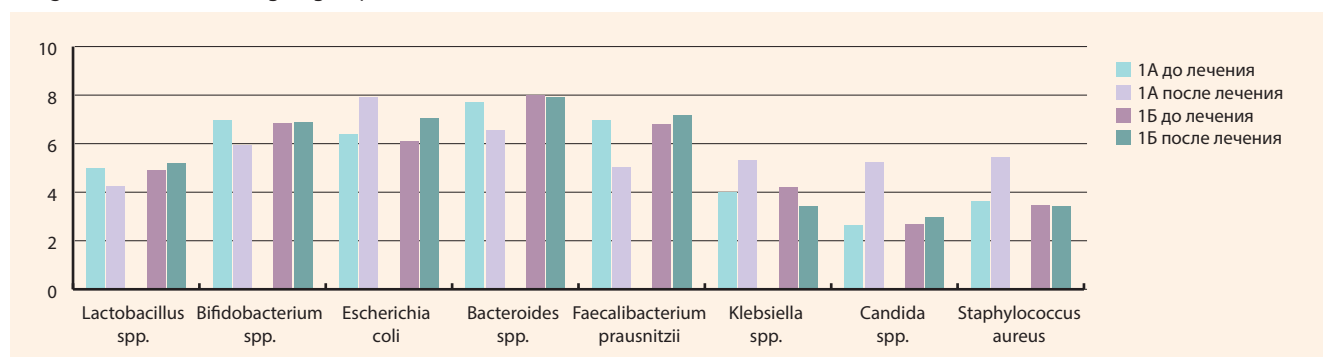
■ **2Б-подгруппа** – системный ретиноид (изотретиноин в дозе 0,5 мг/кг массы тела перорально с достижением кумулятивной дозировки от 120 до 150 мг/кг массы тела, длительность лечения составляла 24 нед.) + порошок оболочек семян подорожника овального по одному пакету в день 24 нед. – 17 пациентов (26,14%).

Таким образом, в группу лиц, получающих антибиотик, было включено 32 пациента с целиакией в стадии ремиссии и с акне средней степени тяжести. Возраст варьировал от 18 до 27 лет и в среднем составил $21,7 \pm 3,5$ года, из них женщин n = 21 (65,6%), мужчин n = 11 (34,4%). Характеристика бактериологического исследования кала исходно и через 2 мес. лечения на фоне антибактериальной терапии и антибактериальной терапии/псиллиум у больных целиакией с акне представлена на рис. 2.

У пациентов обеих подгрупп до лечения антибиотиком качественный состав микробиоценоза кишечника уже характеризовался снижением количества облигатной

● **Рисунок 2.** Бактериологическое исследование кала в 1-й группе исходно и через 2 мес. лечения

● **Figure 2.** Feces culturing in group 1 at baseline and after 2 months of treatment



микрофлоры (бактероидов, лакто-, бифидобактерий, кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью) и ростом условно-патогенной микрофлоры (дрожжевых грибов рода *Candida*, стафилококков). После лечения антибиотиком в подгруппе 1А наблюдалась отрицательная динамика степеней дисбиоза с преобладанием 2-й степени у 9 (56,25%) пациентов и 3-й степени у 7 (43,75%), 1-я и 4-я степень не определялась. Что касается микробного пейзажа, наблюдался сдвиг в сторону уменьшения облигатной микрофлоры и роста условно-патогенной.

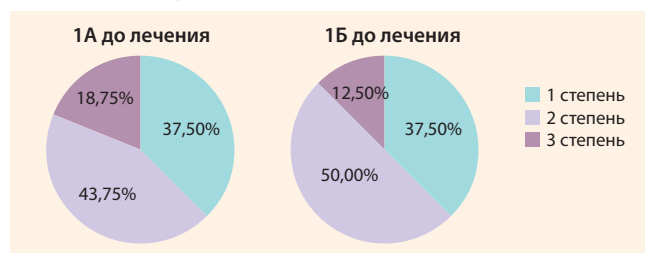
В подгруппе 1Б на фоне комбинированной терапии с псиллиумом не наблюдалось значительных изменений состава микрофлоры в сторону ухудшения – у 5 (31,25%) пациентов наблюдалась 1-я степень тяжести дисбиоза, 2-я степень у 9 (56,25%), 3-я степень у 2 (12,50%) пациентов, 4-я не определялась.

По результатам проведенного обследования в подгруппах 1А и 1Б до лечения антибиотиком было обнаружено нарушение кишечного микробиоценоза, при этом чаще встречался дисбиоз 2-й степени – в подгруппе 1А – 7 (43,75%) человек, в подгруппе 1Б – 8 (50,00%) и 1-й степени 6 (37,50%) и 6 (37,50%) соответственно, 3-я степень встречалась у 3 (18,75%) и 2 (12,50%) пациентов, дисбиоза 4-й степени отмечено не было (рис. 3, 4).

Далее был проанализирован биохимический анализ кала. Характеристика показателей исходно и через 2 мес. лечения на фоне антибактериальной терапии и антибактериальной терапии в сочетании с псиллиумом у больных целиакией с акне представлена на рис. 5.

● **Рисунок 3.** Распределение больных по степени дисбиоза в подгруппах 1А и 1Б до лечения

● **Figure 3.** Distribution of patients according to the degree of dysbiosis in subgroups 1A and 1B before treatment



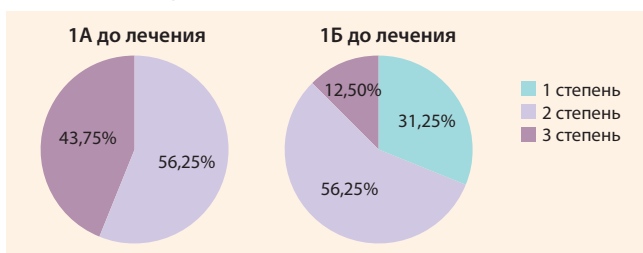
При оценке в динамике результатов биохимического анализа кала в подгруппе 1А отмечалось снижение абсолютного содержания масляной кислоты (С4) за счет снижения бутиратпродуцирующей флоры (*Faecalibacterium prausnitzii*) с обратной ситуацией в подгруппе 1Б с применением пребиотика. Кроме того, в подгруппе 1А отмечалось увеличение изокислот за счет роста *Candida spp.*, *Clostridium difficile*, а также повышение абсолютного содержания пропионовой кислоты (С3), отражающее появление диареи на фоне приема антибиотика. В подгруппе 1Б отмечались обратные тенденции с ростом концентрации метаболитов облигатной микрофлоры.

Что касается группы, получающей изотретиноин, то в исследование было включено 33 пациента с целиакией в стадии ремиссии и с акне средней степени тяжести. Возраст варьировал от 18 до 29 лет и в среднем составил $21,2 \pm 3,1$ года: из них женщин $n = 20$ (60,6%) и мужчин $n = 13$ (39,4%). Результаты проведенного обследования до и через 6 мес. лечения представлены на рис. 6.

По результатам проведенного обследования в подгруппах 2А и 2Б до лечения изотретиноином было установлено нарушение кишечного микробиоценоза в виде: дисбиоза 2-й степени – в подгруппе 2А – 8 (50,0%) человек, в подгруппе 2Б – 8 (47,1%) и 1-й степени 6 (37,5%) и 7 (41,2%) соответственно, 3-я степень встречалась у 2 (12,5%) и 2 (11,7%) пациентов, дисбиоза 4-й степени отмечено не было. У пациентов этих подгрупп до лечения качественный состав микробиоценоза кишечника характеризовался, так же как и в группе 1, снижением количе-

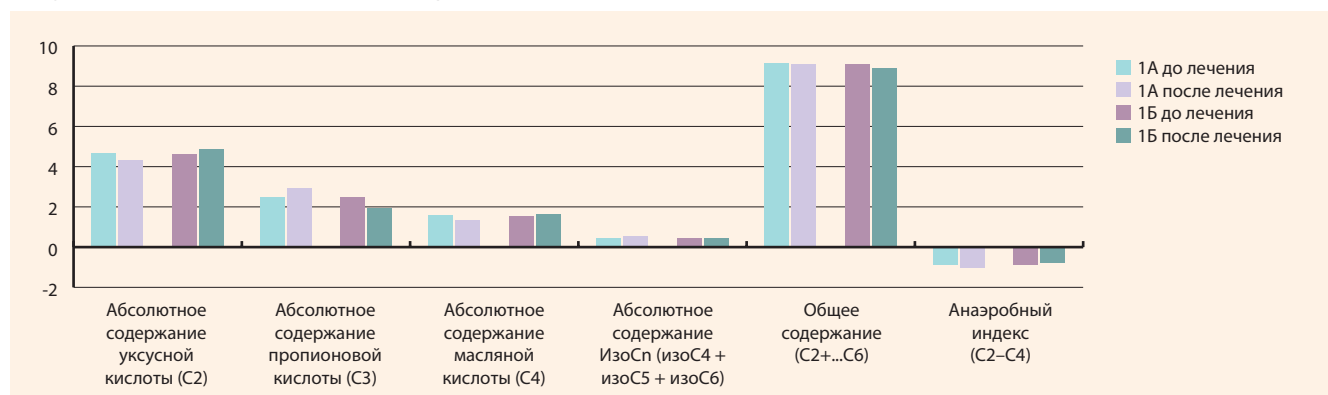
● **Рисунок 4.** Соотношение больных по степени дисбиоза в подгруппах 1А и 1Б через 2 мес. лечения

● **Figure 4.** The patients ratio according to the degree of dysbiosis in subgroups 1A and 1B after 2 months of treatment

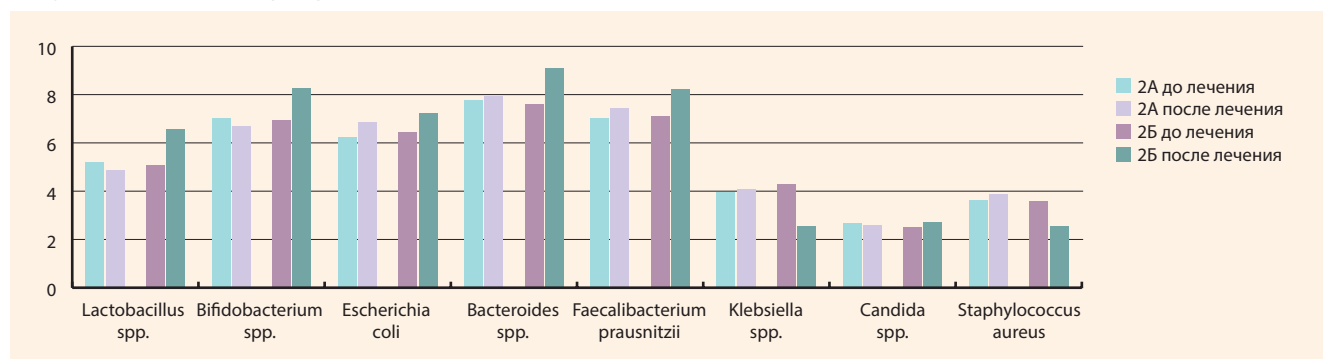


● **Рисунок 5.** Показатели биохимического анализа кала в 1-й группе исходно и через 2 мес. терапии

● **Figure 5.** Feces biochemical analysis in group 1 at baseline and after 2 months of therapy



● **Рисунок 6.** Бактериологическое исследование кала в 2-й группе
 ● **Figure 6.** Feces culturing in group 2



ства облигатной микрофлоры (лакто- и бифидобактерий, бактероидов, кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью) и ростом условно-патогенной микрофлоры (дрожжевых грибов рода *Candida*, стафилококков). На фоне терапии изотретиноином в подгруппе 2А после лечения показатели значимо не изменились. Добавление к терапии псиллиума в подгруппе 2Б привело к значимому улучшению (росту, *Faecalibacterium prausnitzii*, бифидо-, лактобактерий) и, соответственно, положительно повлияло на соотношение по степеням тяжести дисбиоза (рис. 7).

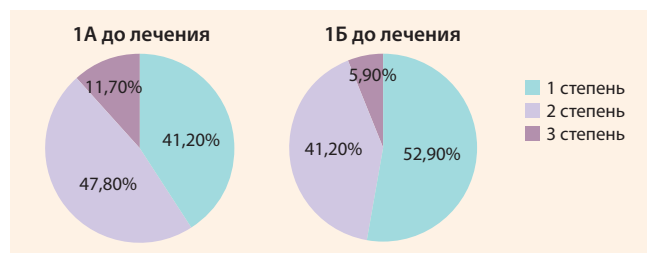
У пациентов, получающих терапию системными ретиноидами, были проанализированы показатели биохимического и клинического анализов крови в динамике (ежемесячно). Обращало на себя внимание значимое повышение

уровня биохимических показателей в подгруппе 2А через 2 мес. лечения: АЛТ ($p = 0,03$), АСТ ($p = 0,01$), глюкозы ($p = 0,04$), общего холестерина ($p = 0,02$), ЛПНП ($p = 0,03$), триглицеридов ($p = 0,02$), однако данные показатели не превышали значений, отвечающих критериям отмены терапии, в связи с чем пациенты продолжили участие в исследовании. Напротив, в подгруппе 2Б эти показатели на протяжении лечения значимо не менялись: АЛТ ($p = 0,09$), АСТ ($p = 0,07$), глюкозы ($p = 0,11$), общего холестерина ($p = 0,06$), ЛПНП ($p = 0,14$), триглицеридов ($p = 0,08$). Таким образом, псиллиум показал положительное влияние на переносимость терапии изотретиноином.

Важным показателем оценки эффективности лечения является оценка качества жизни (рис. 8).

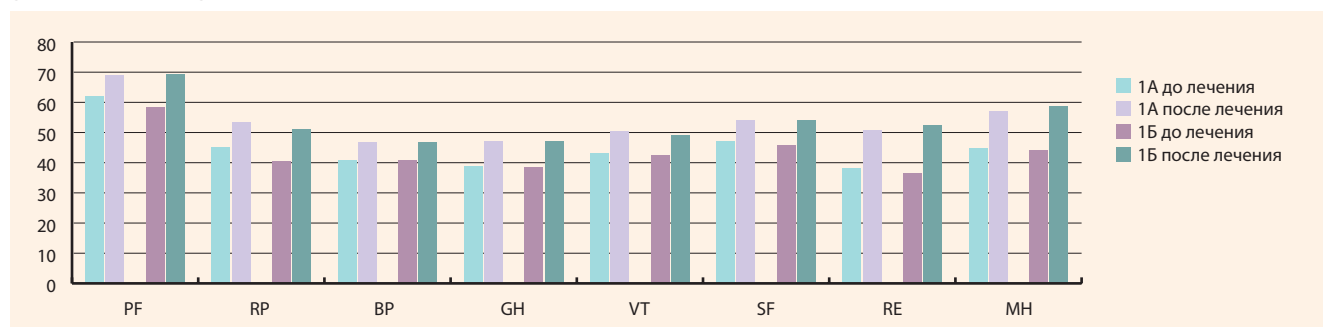
Как видно из представленных данных, на фоне проведенной терапии отмечалась положительная динамика в виде улучшения показателей физического функционирования в подгруппах 1А ($p = 0,01$) и 1Б ($p = 0,00$), а также психического здоровья ($p = 0,00$). Причем более выраженная положительная динамика показателей качества жизни была в подгруппе 1Б, что, возможно, связано со значительно меньшими проявлениями дисбиоза ЖКТ в группе приема псиллиума. Так, нарушения стула в подгруппе 1А встречались в 45% случаев, тогда как в группе 1Б – в 23%; метеоризм – в группе 1А в 52%, в группе 1Б – в 18%; диспепсические явления встречались в 56% случаев в группе 1А, 19% – в группе 1Б.

● **Рисунок 7.** Соотношение больных по степени дисбиоза в подгруппе 2Б до и через 6 мес. лечения
 ● **Figure 7.** The patients ratio according to the degree of dysbiosis in subgroup 2B before treatment and after 6 months of treatment



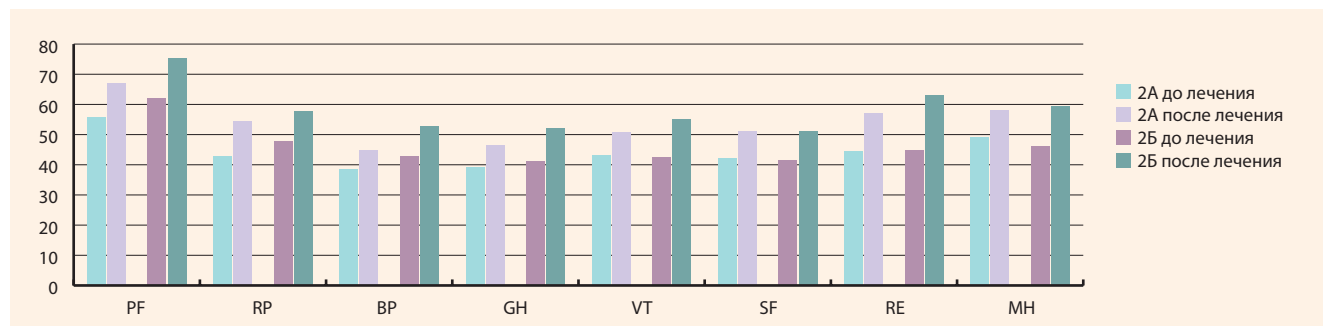
● **Рисунок 8.** Показатели качества жизни (по опроснику SF-36) до лечения и после лечения у пациентов 1-й группы в зависимости от терапии

● **Figure 8.** Quality of Life Dimensions (according to the SF-36 questionnaire) before treatment and after treatment in patients of group 1, depending on therapy



● **Рисунок 9.** Показатели качества жизни (по опроснику SF-36) до лечения и после лечения у пациентов 2-й группы в зависимости от терапии

● **Figure 9.** Quality of Life Dimensions (according to the SF-36 questionnaire) before treatment and after treatment in patients of group 2, depending on therapy



Далее были проанализированы показатели качества жизни у пациентов, получающих изотретиноин или изотретиноин/псилиум (рис. 9).

Через 2 мес. лечения в подгруппах 2А и 2Б отмечалось незначительное ухудшение показателей качества жизни за счет шкал физического функционирования, общего состояния здоровья, жизненной активности. К окончанию лечения наблюдалась положительная динамика в виде улучшения всех показателей в обеих подгруппах. Наиболее выраженное улучшение отмечалось в подгруппе 2Б за счет шкал жизненной активности ($p = 0,00$), физического функционирования ($p = 0,00$), психического здоровья ($p = 0,00$), общего состояния здоровья ($p = 0,00$).

Что касается оценки состояния кожи, то через 2 мес. подгруппа 1А и подгруппа 1Б продемонстрировали хорошую эффективность в отношении терапии акне с незначительным превалированием подгруппы с использованием пребиотика псилиума: улучшилось состояние у 14 (87,50%) и 15 (93,75%), без динамики – 2 (12,50%) и 1 (6,25%) пациент соответственно (рис. 10). Состояние кожи расценивалось как улучшение при снижении дерматологического индекса акне (ДИА)⁶ не менее чем на 50%.

Далее был произведен анализ результатов лечения акне с помощью препарата изотретиноина в зависимости от применения псилиума. Как видно, данная терапия была весьма успешной с достижением ремиссии акне у

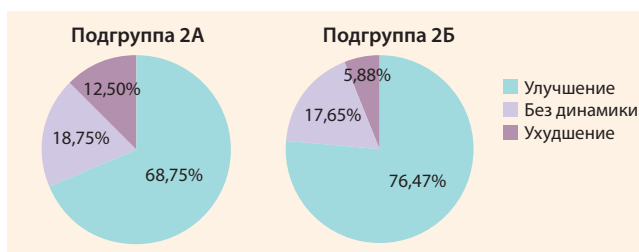
подавляющего большинства пациентов через 6 мес. терапии с преобладанием в подгруппе 2Б, что подтверждалось значительным снижением ДИА (рис. 11–13).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

По результатам нашего исследования частота выявления целиакии среди пациентов с акне составила 3,92%, что превышает предполагаемую частоту целиакии в России около 1% [25, 26]. Это позволяет говорить о пациентах с акне как о новой группе риска по наличию целиакии и предлагать этим пациентам скрининг при первичном обследовании для исключения развития у них в дальнейшем осложнений, угрожающих жизни, в т. ч. онкологических заболеваний.

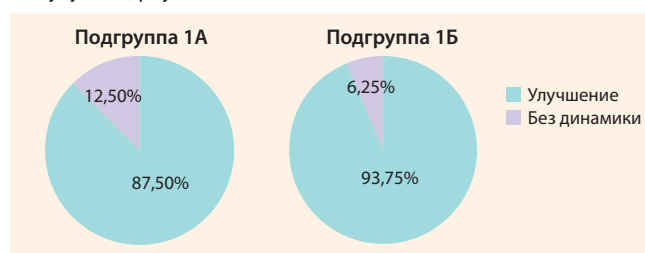
● **Рисунок 11.** Динамика течения акне через 2 мес. лечения изотретиноином и изотретиноином/псилиумом

● **Figure 11.** Acne progression after 2 months of treatment with isotretinoin and isotretinoin/psyllium



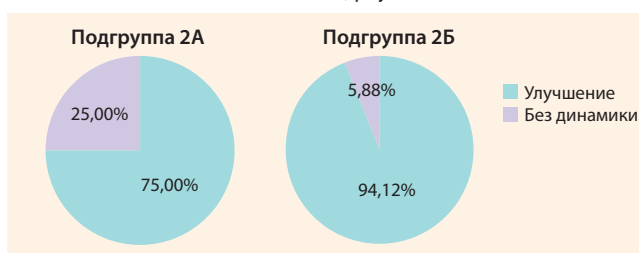
● **Рисунок 10.** Результат лечения акне на фоне схем доксициклином и доксициклином/псилиумом

● **Figure 10.** Outcome of acne treatment with doxycycline and doxycycline/psyllium



● **Рисунок 12.** Динамика течения акне через 4 мес. лечения изотретиноином и изотретиноином/псилиумом

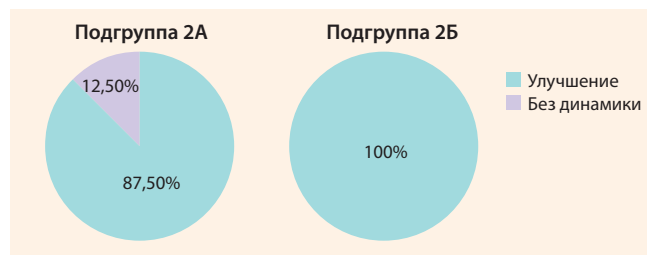
● **Figure 12.** Acne progression after 4 months of treatment with isotretinoin and isotretinoin/psyllium



⁶ Инструкция по обработке данных дерматологического индекса акне (ДИА). Режим доступа: <https://agapovmd.ru/calc/acne.htm>.

● **Рисунок 13.** Динамика течения акне через 6 мес. лечения изотретиноином и изотретиноином/псиллиумом

● **Figure 13.** Acne progression after 6 months of treatment with isotretinoin and isotretinoin/psyllium



Большинство пациентов с впервые в жизни выявленной целиакией имели акне средней степени тяжести. У них регистрировались: низкая обеспеченность витамином D (недостаточность у 47,7%, дефицит у 33,8% пациентов), анемия у 18,4%, аутоиммунный тиреоидит с явлениями субклинического гипотиреоза у 26,3%, дислипидемия у 23,7%, атопический дерматит у 23,7%. После года соблюдения безглютеновой диеты и констатации факта ремиссии целиакии гастроэнтерологом по всем клинико-лабораторным показателям наблюдалась положительная динамика. В то же время улучшение течения акне наблюдалось только у 17,4% пациентов, остальные 82,6% сохраняли среднюю степень тяжести и продолжали нуждаться в системной терапии. Этот феномен, вероятно, свидетельствует о влиянии на течение акне других патогенетических механизмов, не зависящих от активности целиакии, в т. ч. сохраняющегося дисбиоза кишечника.

Оценка дисбиоза показала, что у всех 65 пациентов исходно наблюдались изменения кишечного микробиоценоза: дисбиоз 2-й степени у 47,69%, дисбиоз 1-й степени у 38,46%, дисбиоз 3-й степени у 13,85%. Проявления дисбиоза 4-й степени не были обнаружены. При оценке показателей биохимического анализа кала отмечались соответствующие признаки дисбиотических нарушений.

Далее все пациенты были рандомизированы на две группы: антибактериальная терапия (доксациклин) и системный ретиноид (изотретиноин). В дальнейшем каждая группа была рандомизирована на подгруппу А и Б в зависимости от приема псиллиума.

У пациентов обеих подгрупп (1А и 1Б) до лечения антибиотиком качественный состав микробиоценоза кишечника уже характеризовался снижением количества облигатной микрофлоры (бактероидов, лакто-, бифидобактерий, кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью) и ростом условно-патогенной микрофлоры (дрожжевых грибов рода *Candida*, стафилококков). После лечения антибиотиком в подгруппе 1А (прием доксициклина) наблюдалась отрицательная динамика степеней дисбиоза с преобладанием 2-й степени у 9 (56,25%) пациентов и 3-й степени у 7 (43,75%), 1-я и 4-я степень не определялась. Что касается микробного пейзажа, наблюдался сдвиг в сторону уменьшения облигатной микрофлоры и роста условно-патогенной. В подгруппе 1Б (прием доксициклина и псиллиума) наблюдалась положительная динамика в сторону нормализации флоры кишечника: у 5

(31,25%) пациентов наблюдалась 1-я степень тяжести дисбиоза, 2-я степень – у 9 (56,25%), 3-я степень – у 2 (12,50%) пациентов, 4-я не определялась. Отмечалась нормализация количества представителей облигатной микрофлоры и снижалось количество условно-патогенной. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что пищевое волокно псиллиум обладает хорошей пребиотической активностью. Через 8 нед. (2 мес.) лечения подгруппы 1А и 1Б продемонстрировали хорошую эффективность в отношении терапии акне с незначительным превалированием группы с использованием пребиотика псиллиума, соответственно, улучшилось состояние следующего количества пациентов – 14 (87,50%) и 15 (93,75%). По результатам проведенного исследования показатели SF-36 на фоне терапии доксициклином улучшились в обеих подгруппах 1А и 1Б с преобладанием подгруппы 1Б.

В группе с применением системного ретиноида изотретиноина добавление к терапии псиллиума в подгруппе 2Б привело к значимому улучшению показателей дисбиоза (росту бактероидов, бифидо-, лактобактерий, кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью), что касается показателей клинического и биохимического анализов крови, в подгруппе 2А без применения псиллиума наблюдались отрицательные сдвиги в сторону нарушения углеводного и липидного обменов на фоне лечения изотретиноином, что отсутствовало у пациентов подгруппы 2Б. Показатели качества жизни в группе с применением псиллиума страдали значимо меньше. Все эти факты говорят о лучшей переносимости терапии акне изотретиноином у пациентов с целиакией при добавлении псиллиума.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая результаты проведенного нами исследования, необходимо отметить важность обследования пациентов с акне на наличие целиакии. Предложенная комбинированная схема лечения акне средней степени тяжести у больных целиакией, включающая помимо антибиотиков или системных ретиноидов псиллиум, способствовала повышению эффективности и переносимости терапии, значительному снижению частоты побочных явлений и улучшению качества жизни больных. Достигнутые положительные результаты, несомненно, связаны с многообразием эффектов псиллиума, которые оказывают комплексное воздействие, что позволяет рационально использовать принцип многоцелевой монотерапии у больных с внекишечными проявлениями целиакии, в т. ч. при лечении акне.

Работа выполнялась в рамках социального проекта «Победим акне вместе», который вошел в топ лучших проектов мира, представленных в 2019 г. на 24-м Всемирном конгрессе дерматологов, проходившем в Милане, как инновационный проект, организованный для системного подхода к лечению акне с участием врачей различных специальностей⁷.

Поступила / Received 01.11.2020
Поступила после рецензирования / Revised 17.11.2020
Принята в печать / Accepted 08.12.2020

⁷ Available at: <https://www.inspireskinconfidence.com/project/lets-win-acne-together/>.

1. Бельмер С.В. Эпидемиология целиакии: факты и выводы. *Лечащий врач*. 2013;(1):16–19. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2013/01/15435596>.
2. van Heel D.A., West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut*. 2006;55(7):1037–1046. doi: 10.1136/gut.2005.075119.
3. Ludvigsson J.F., Card T.R., Kaukinen K., Bai J., Zingone F., Sanders D.S., Murray J.A. Screening for celiac disease in the general population and in high-risk groups. *United European Gastroenterol J*. 2015;3(2):106–120. doi: 10.1177/2050640614561668.
4. Породенко Н.В., Скибицкий В.В., Запеева В.В., Скибицкая М.В. Типичные и атипичные формы целиакии: трудности диагностики. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018;25(1):189–194. doi: 10.25207/1608-6228-2018-25-1-189-194.
5. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Орешко Л.С., Ситкин С.И., Карпов А.А., Немцов В.И. и др. Рекомендации по диагностике и лечению целиакии взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;(5):3–12. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23702017>.
6. Lebowitz B., Sundstrom A., Jabri B., Kupfer S.S., Green P.H., Ludvigsson J.F. Isotretinoin use and celiac disease: a population-based cross-sectional study. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15(6):537–542. doi: 10.1007/s40257-014-0090-8.
7. Rashtak S., Khaleghi S., Marietta E.V., Pittelkow M.R., Larson J.J., Lahr B.D., Murray J.A. Isotretinoin exposure and risk of celiac disease. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135881. doi: 10.1371/journal.pone.0135881.
8. Thiboutot D., Zaenglein A. Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of acne vulgaris. *UpToDate*. 2020. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-acne-vulgaris>.
9. Thiboutot D.M., Dreno B., Abanmi A., Alexis A.F., Araviiskaia E., Cabal M.I. et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2 Suppl. 1):1–23.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.078.
10. Леденцова С.С., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Радченко В.Г. Возможности повышения эффективности и переносимости антимикробной терапии акне в стандартных схемах лечения. *Лечащий врач*. 2018;(5):41–46. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2018/05/15436974>.
11. Шевяков М.А. Антибиотико-ассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики. *Антибиотики и химиотерапия*. 2004;49(10):26–29. Режим доступа: <http://www.rusmedserv.com/mycology/html/kandidoz14.htm>.
12. Rambaud J.-C., Buts J.-P., Corthier G., Flourie B. (eds). *Gut Microflora. Digestive Physiology and Pathology*. Paris: John Libbey Eurotext; 2006. 264 p.
13. Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J., Alikhan A., Baldwin H.E., Berson D.S. et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):945–973.e33. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.037.
14. Bershad S., Rubinstein A., Paterniti J.R., Le N.A., Poliak S.C., Heller B. et al. Changes in plasma lipids and lipoproteins during isotretinoin therapy for acne. *N Engl J Med*. 1985;313(16):981–985. doi: 10.1056/nejm198510173131604.
15. Shenoy C., Shenoy M.M., Rao G.K. Dyslipidemia in dermatological disorders. *N Am J Med Sci*. 2015;7(10):421–428. doi: 10.4103/1947-2714.168657.
16. Цурцумия Д., Приходько Е., Тетерина Л., Селиверстов П., Ситкин С., Радченко В. Пищевые волокна в коррекции дислипидемии. *Врач*. 2016;(9):29–37. Режим доступа: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2016-09-07>.
17. Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Цурцумия Д.Б., Приходько Е.М., Тетерина Л.А. и др. *Пищевые волокна. Опыт практического применения*. М.: Прима Принт; 2017. 68 с.
18. Радченко В.Г., Сафроненкова И.Г., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Тетерина Л.А. Пищевые волокна (Мукофальк®) в клинической практике. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2010;(1):7–13. Режим доступа: http://gastroforum.ru/wp-content/uploads/2012/06/GSP1_2010_7-13_Radchenko.pdf.
19. Радченко В.Г., Сафроненкова И.Г., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Тетерина Л.А. Пищевые волокна в клинической практике. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2010;(1):20–27. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13034366>.
20. Комиссаренко И.А., Левченко С.В., Сильвестрова С.Ю., Косачева Т.А., Носкова К.К. Многоцелевая монотерапия псиллиумом больных дивертикулярной болезнью. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;(3):62–67. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21216452>.
21. Catassi C., Fasano A. Coeliac disease. The debate on coeliac disease screening – are we there yet? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):457–458. doi: 10.1038/nrgastro.2014.119.
22. Singh P., Arora A., Strand T.A., Leffler D.A., Catassi C., Green P.H. et al. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):823–836.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.037.
23. Werkstetter K.J., Korponay-Szabó I.R., Popp A., Villanacci V., Salemm M., Heilig G. et al. Accuracy in diagnosis of celiac disease without biopsies in clinical practice. *Gastroenterology*. 2017;153(4):924–935. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.002.
24. Sciurri M., Fornaroli F., Gaiani F., Bonaguri C., Leandro G., Di Mario F., De' Angelis G.L. Genetic susceptibility and celiac disease: what role do HLA haplotypes play? *Acta Biomed*. 2018;89(9-5):17–21. doi: 10.23750/abm.v89i9-5.7953.
25. Орешко Л.С. *Исторические и клинические аспекты целиакии*. СПб.: СПб ГМА им. И.И. Мечникова; 2011. 108 с.
26. Парфенов А.И. *Целиакия. Эволюция представлений о распространенности, клинических проявлениях и значимости этиотропной терапии*. М.: Анахарсис; 2007. 376 с.

References

1. Belmer S.V. Epidemiology of celiakia: facts and conclusions. *Lechashchiy vrach*. 2013;(1):16–19. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2013/01/15435596>.
2. van Heel D.A., West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut*. 2006;55(7):1037–1046. doi: 10.1136/gut.2005.075119.
3. Ludvigsson J.F., Card T.R., Kaukinen K., Bai J., Zingone F., Sanders D.S., Murray J.A. Screening for celiac disease in the general population and in high-risk groups. *United European Gastroenterol J*. 2015;3(2):106–120. doi: 10.1177/2050640614561668.
4. Porodenko N.V., Skibitskiy V.V., Zapevina V.V., Skibitskaya M.V. Typical and atypical forms of celiac disease: difficulties in the diagnosis. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2018;25(1):189–194. (In Russ.) doi: 10.25207/1608-6228-2018-25-1-189-194.
5. Lazebnik L.B., Tkachenko E.I., Orshko L.S., Sitkin S.I., Karpov A.A., Nemtsov V.I. et al. Guidelines for diagnosis and treatment of celiac disease. *Ehksperimental'naia i klinicheskaia gastroehnterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;(5):3–12. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23702017>.
6. Lebowitz B., Sundstrom A., Jabri B., Kupfer S.S., Green P.H., Ludvigsson J.F. Isotretinoin use and celiac disease: a population-based cross-sectional study. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15(6):537–542. doi: 10.1007/s40257-014-0090-8.
7. Rashtak S., Khaleghi S., Marietta E.V., Pittelkow M.R., Larson J.J., Lahr B.D., Murray J.A. Isotretinoin exposure and risk of celiac disease. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135881. doi: 10.1371/journal.pone.0135881.
8. Thiboutot D., Zaenglein A. Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of acne vulgaris. *UpToDate*. 2020. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-acne-vulgaris>.
9. Thiboutot D.M., Dreno B., Abanmi A., Alexis A.F., Araviiskaia E., Cabal M.I. et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2 Suppl. 1):1–23.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.078.
10. Ledentsova S.S., Seliverstov P.V., Sitkin S.I., Radchenko V.G. Possibilities to enhance efficiency and durability of antimicrobial acne therapy in standard schemes of treatment. *Lechashchiy vrach = Attending Doctor*. 2018;(5):41–46. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2018/05/15436974>.
11. Shevyakov M.A. Antibiotic-associated diarrhea and intestinal candidiasis: treatment and prevention. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2004;49(10):26–29. (In Russ.) Available at: <http://www.rusmedserv.com/mycology/html/kandidoz14.htm>.
12. Rambaud J.-C., Buts J.-P., Corthier G., Flourie B. (eds). *Gut Microflora. Digestive Physiology and Pathology*. Paris: John Libbey Eurotext; 2006. 264 p.
13. Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J., Alikhan A., Baldwin H.E., Berson D.S. et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):945–973.e33. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.037.
14. Bershad S., Rubinstein A., Paterniti J.R., Le N.A., Poliak S.C., Heller B. et al. Changes in plasma lipids and lipoproteins during isotretinoin therapy for acne. *N Engl J Med*. 1985;313(16):981–985. doi: 10.1056/nejm198510173131604.
15. Shenoy C., Shenoy M.M., Rao G.K. Dyslipidemia in dermatological disorders. *N Am J Med Sci*. 2015;7(10):421–428. doi: 10.4103/1947-2714.168657.
16. Tsursumia D., Prihodko E., Teterina L., Seliverstov P., Sitkin S., Radchenko V. Dietary fibers in the correction of dyslipidemia. *Vrach = The Doctor*.

- 2016;(9):29–37. (In Russ.) Available at: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2016-09-07>.
17. Radchenko V.G., Seliverstov P.V., Sitkin S.I., Tsursumiya D.B., Prikhodko E.M., Teterina L.A. et al. *Dietary fiber. Practical experience*. Moscow: Prima Print; 2017. 68 p. (In Russ.)
 18. Radchenko V.G., Safronenkova I.G., Seliverstov P.V., Sitkin S.I., Teterina L.A. Dietary fiber (Mucofalk®) in clinical practice. *Gastroehnterologiya Sankt-Peterburga*. 2010;(1):7–13. (In Russ.) Available at: http://gastroforum.ru/wp-content/uploads/2012/06/GSP1_2010_7-13_Radchenko.pdf.
 19. Radchenko V.G., Safronenkova I.G., Seliverstov P.V., Sitkin S.I., Teterina L.A. Alimentary fibers in clinical practice. *Klinicheskie perspektivy gastroehnterologii, gepatologii = Clinical Perspectives of Gastroenterology, Hepatology*. 2010;(1):20–27. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13034366>.
 20. Komissarenko I.A., Levchenko S.V., Silvestrova S.Yu., Kosacheva T.A., Noskova K.K. Multipurpose psyllium monotherapy in patients with diverticular disease. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroehnterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2012;(3):62–67. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21216452>.
 21. Catassi C., Fasano A. Coeliac disease. The debate on coeliac disease screening – are we there yet? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):457–458. doi: 10.1038/nrgastro.2014.119.
 22. Singh P., Arora A., Strand T.A., Leffler D.A., Catassi C., Green P.H. et al. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):823–836.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.037.
 23. Werkstetter K.J., Korponay-Szabó I.R., Popp A., Villanacci V., Salemm M., Heilig G. et al. Accuracy in diagnosis of celiac disease without biopsies in clinical practice. *Gastroenterology*. 2017;153(4):924–935. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.002.
 24. Sciurri M., Fornaroli F., Gaiani F., Bonaguri C., Leandro G., Di Mario F., De' Angelis G.L. Genetic susceptibility and celiac disease: what role do HLA haplotypes play? *Acta Biomed*. 2018;89(9-S):17–21. doi: 10.23750/abm.v89i9-S.7953.
 25. Oreshko L.S. *Historical and clinical aspects of celiac disease*. St Petersburg: St Petersburg State Medical Academy named after I. I. Mechnikov; 2011. 108 p. (In Russ.)
 26. Parfenov A.I. *Celiac disease. The evolution of understanding of prevalence, clinical manifestations and value of causal therapy*. Moscow: Anakharsis; 2007. 376 p. (In Russ.)

Информация об авторах:

Леденцова Светлана Сергеевна, врач-дерматолог, Городская поликлиника №76; 194021, Россия, Санкт-Петербург, ул. Хлопина, д. 11, корп. 1; ассистент кафедры общей медицинской практики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; e-mail: led23@mail.ru

Селиверстов Павел Васильевич, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

Гуляев Николай Иванович, д.м.н., начальник кардиологического центра, 3-й Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского; 143420, Россия, Московская обл., г. о. Красногорск, п. Новый, д. 1; e-mail: nig27@mail.ru

Ситкин Станислав Игоревич, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; заведующий НИГ эпигенетики и метабеномики Института перинатологии и педиатрии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; e-mail: sitkins@yandex.ru

Information about the authors:

Svetlana S. Ledentsova, Dermatologist, City Polyclinic No. 76; 11, Bldg. 1, Khlopina St., St Petersburg, 194021, Russia; Teaching Assistant of the Department of General Practice, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; e-mail: led23@mail.ru

Nikolay I. Gulyaev, Dr. of Sci. (Med.), Chief of the Cardiology center, Third Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky; 1, Novy, g/o Krasnogorsk, Moscow region, 143420, Russia; e-mail: nig27@mail.ru

Stanislav I. Sitkin, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine Propedeutics, Gastroenterology and Dietetics n.a. S.M. Ryss, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; Head of the Epigenetics and Metagenomics Research Group, Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratova St., St Petersburg, 197341, Russia; e-mail: sitkins@yandex.ru

Pavel V. Seliverstov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

Особенности терапии неалкогольной жировой болезни печени у коморбидных пациентов

М.В. Маевская, ORCID: 0000-0001-8913-140X, e-mail: liver.orc@mail.ru

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, корп. 1

Резюме

Проблему современной медицины и современного общества представляет собой коморбидный пациент с метаболическими нарушениями. Гипотетический портрет такого пациента: старше 40 лет, с избыточной массой тела, артериальной гипертензией, коронарным атеросклерозом, нарушением углеводного и липидного обмена, стеатозом печени или стеатогепатитом, нередко – с изменениями функции опорно-двигательного аппарата. Рациональная фармакотерапия такого пациента имеет принципиальное значение. В статье анализируются с точки зрения полипотентности, эффективности и безопасности основные препараты, которые применяются в РФ для лечения неалкогольной жировой болезни печени у коморбидных пациентов. Внимание уделено витамину Е, глицирризину, урсодезоксихолевой кислоте. Проанализированы отечественные и зарубежные исследования данных препаратов, показана сфера их рационального применения: уменьшение риска развития сердечно-сосудистых осложнений, позитивное влияние на липидный спектр, уменьшение активности сывороточных трансаминаз и другие гепатотропные эффекты. Также рассмотрены их побочные действия, которые необходимо учитывать при выборе терапии коморбидного пациента. Сделан анализ эффективности и безопасности новых молекул, которые находятся в клинических исследованиях и/или еще не зарегистрированы в нашей стране, например обетихолевая кислота, ценикривирок, тропифексор и т.д. Также освещается способность некоторых молекул выступать в качестве биологических энхансеров, что важно учитывать при назначении комбинированной терапии. Врачам рекомендуется тщательно взвешивать и учитывать все особенности коморбидного пациента и выбирать для такой категории больных безопасные препараты гепатотропного действия с одновременным позитивным эффектом на сердечно-сосудистую систему. Кроме всего прочего, это позволит избежать полипрагмазии.

Ключевые слова: коморбидность, неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистая система, гепатотропные препараты, полифункциональные молекулы, безопасность, эффективность

Для цитирования: Маевская М.В. Особенности терапии неалкогольной жировой болезни печени у коморбидных пациентов. *Медицинский совет*. 2020;(21):136–143. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-136-143.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Features of the therapy of non-alcoholic fatty liver disease in comorbid patients

Marina V. Maevskaya, ORCID: 0000-0001-8913-140X, e-mail: liver.orc@mail.ru

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

Abstract

The problem of modern medicine and modern society is a comorbid patient with metabolic disorders. Hypothetical portrait of such a patient: over 40 years old, overweight, arterial hypertension, coronary atherosclerosis, impaired carbohydrate and lipid metabolism, liver steatosis or steato-hepatitis, often with changes in the function of the musculoskeletal system. Rational pharmacotherapy of this patient is of fundamental importance. The article analyzes, from the point of view of polypotency, efficacy and safety, the main drugs used in Russia for treatment of non-alcoholic fatty liver disease in comorbid patients. Attention is paid to vitamin E, glycyrrhizin, ursodeoxycholic acid. Domestic and foreign studies of these drugs are analyzed, and the scope of their rational use is shown: reducing the risk of cardiovascular complications, a positive effect on the lipid spectrum, reducing the activity of serum transaminases and other hepatotropic effects. Their side effects are also considered, which should be taken into account when choosing the treatment of a comorbid patient. We have analyzed the efficacy and safety of new molecules that are in clinical trials and/or have not yet been registered in our country, e.g. obeticholic acid, cenicriviroc, tropifexor, etc. The ability of some molecules to act as biological enhancers is also highlighted, which is important to consider when prescribing combination therapy. Doctors are recommended to carefully consider and take into account all the features of a comorbid patient and choose for this category of patients safe drugs of hepatotropic action with simultaneous positive effect on the cardiovascular system. Among other things, it will avoid polypragmasy.

Keywords: comorbidity, non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular system, hepatotropic drugs, polyfunctional molecules, safety, efficiency

For citation: Maevskaya M.V. Features of the therapy of non-alcoholic fatty liver disease in comorbid patients. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):136–143. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-136-143.

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

ВВЕДЕНИЕ

XXI век – это время больших перемен в нашей жизни, в том числе в медицине, где наряду с открытиями и достижениями в диагностике и лечении уже известных заболеваний появились новые и изменился фенотип уже известных болезней. Одну из таких проблем представляет собой коморбидный пациент среднего/пожилого возраста. С учетом распространенности неинфекционных заболеваний в популяции и основных факторов риска, которые могут повлиять на продолжительность жизни населения, мы можем создать гипотетический портрет такого пациента: старше 40 лет, с избыточной массой тела, артериальной гипертензией, коронарным атеросклерозом, нарушением углеводного и липидного обмена, стеатозом печени или стеатогепатитом, нередко – с изменениями функции опорно-двигательного аппарата. План обследования такого пациента и ресурсы для его лечения во многом зависят от того, к какому специалисту он обратился. Если он пришел к кардиологу, то максимум внимания будет уделяться его гипотензивной, гиполипидемической терапии и т.п., если к гастроэнтерологу, то, скорее, в фокус внимания врача попадет неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и назначение препаратов, которые условно относят к классу гепатопротекторов. Очень важно, чтобы такой пациент воспринимался врачом в комплексе всех своих проблем, а рациональная фармакотерапия была действительно рациональной и сочеталась с работой медперсонала над изменением его образа жизни, что предполагает диету и физическую активность.

ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОГО ВЫБОРА ПОЛИПОТЕНТНЫХ МОЛЕКУЛ

В лечении НАЖБП применялись и применяются различные молекулы. Часть из них используется в клинической практике, часть – еще в клинических исследованиях.

Согласно международным рекомендациям (EASL, AASLD), в клиническую практику лечения НАЖБП рекомендовано включать витамин Е, который назначается только пациентам с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) без сахарного диабета (СД) и без цирроза печени. Эти рекомендации базируются на результатах плацебо-контролируемого исследования PIVENS, в котором у пациентов с НАСГ на фоне приема витамина Е в дозе 800 ед/сут в течение 96 нед наблюдалось улучшение следующих показателей: стеатоз ($p = 0,005$), воспаление ($p = 0,02$), баллонная дистрофия ($p = 0,01$) и, соответственно, разрешение НАСГ (43% в группе лечения и 19% в группе контроля). Однако не отмечено уменьшения фиброза. Важным аспектом данного исследования послужил анализ безопасности витамина Е; оказалось, что он может увеличивать риск развития рака предстательной железы и повышать общую смертность. Эти данные требуют объяснения, тем не менее назначение витамина Е в широкой клинической практике ограничено. Тиозалидин-дионы (класс препаратов, повышающих чувствительность

тканей к инсулину), в частности пиоглитазон, хорошо изучены и назначаются для лечения НАСГ, к примеру, пациентам с СД 2-го типа (СД2). Основная проблема, которая ограничивает их широкое назначение, – способность препарата вызывать прибавку массы тела в среднем на 4,4 кг. Данные препараты не рекомендуются пациентам с клинически значимой сердечной недостаточностью и женщинам в менопаузе, так как способствуют остеопении.

Интерес представляют новые препараты для лечения НАЖБП, часть которых находится в клинических исследованиях лечения. Обетихоловая кислота – полусинтетическое производное хенодезоксихолевой кислоты, функционирует как агонист фарнезоидного X-рецептора (FXR). FXR – рецептор желчных кислот, который экспрессируется в печени, кишечнике, почках и жировой ткани. Данный рецептор служит регулятором большого числа генов, ответственных за синтез и транспорт желчных кислот, метаболизм липидов и гомеостаз глюкозы. Также FXR контролирует метаболизм глюкозы и гликогенолиз в печени, чувствительность к инсулину периферических тканей. Обетихоловая кислота зарегистрирована в США и одобрена Европейским медицинским агентством (EMA) для лечения первичного билиарного холангита у взрослых пациентов (прежнее название – первичный билиарный цирроз) в комбинации с урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) в тех случаях, когда не получен адекватный ответ на монотерапию УДХК. Монотерапия обетихоловой кислотой проводится в ситуациях, когда пациенты не могут получать лечение УДХК. У обетихоловой кислоты имеются два основных побочных действия в сравнении с плацебо: 1) кожный зуд (21 и 6% соответственно); 2) повышение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). В настоящее время данный препарат изучается в клиническом исследовании фазы III под названием REGENERATE у пациентов с НАСГ, продолжительность исследования – 6 лет, основные критерии эффективности – разрешение НАСГ и уменьшение фиброза. Промежуточные результаты исследования REGENERATE продемонстрировали антифибротическое действие обетихоловой кислоты в дозе 25 мг/сут. Однако эта доза через 3 мес лечения привела к увеличению холестерина ЛПНП примерно со 112 почти до 140 мг/дл, что, по сути, способствует риску сердечно-сосудистых осложнений у коморбидных пациентов [1]. На российском рынке препарат отсутствует.

Еще один препарат для лечения НАСГ, который находится в фазе III клинических исследований, это элафибранор. Он служит двойным (α -, δ -) агонистом PPAR-рецепторов (рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом). В пероксисомах происходит бета-окисление жирных кислот, чему способствует элафибранор, он снижает концентрацию ТГ, увеличивает уровень ЛПВП, снижает активность воспаления, улучшает метаболизм глюкозы. Эффективность и безопасность элафибранора изучались в двойном слепом рандомизированном плаце-

бо-контролируемом международном исследовании IIb фазы GOLDEN-505. Пациентов с гистологически верифицированным НАСГ без признаков цирроза ($n = 276$) стратифицировали по СД для приема элафибранора (80 или 120 мг 1 раз в сутки) или плацебо на протяжении 1 года. По результатам исследования элафибранор в дозе 120 мг/сут улучшал течение НАСГ без ухудшения фиброза и уменьшал риск развития сердечно-сосудистых осложнений, при этом хорошо переносился пациентами. Однако конечная точка исследования достигнута не была. Полученные данные затем изучались в исследовании фазы III под названием RESOLVE-IT у 1070 пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ и стадией фиброза II–III. Пациенты получали элафибранор 120 мг или плацебо 1 раз в день с повторной биопсией печени на 72-й неделе для оценки гистологических конечных точек (разрешение НАСГ без ухудшения фиброза или улучшение фиброза по крайней мере на один балл). Не было достигнуто значительных различий в сравнении с плацебо по ключевым изучаемым параметрам: не наблюдалось уменьшения фиброза, не наблюдалось улучшения таких метаболических параметров, как уровень триглицеридов, холестерина не-ЛПВП, холестерина ЛПВП, холестерина ЛПНП, НОМА-IR у пациентов без СД и HbA1c у пациентов с СД¹ [2].

Сеникривирок (антагонист рецепторов хемокинов CCR2/CCR5) влияет на воспаление и фиброз при НАСГ. Препарат изучался в исследовании IIb фазы под названием CENTAUR у пациентов с НАСГ и фиброзом II–III стадии на фоне метаболического синдрома и/или диабета. Оказалось, что сеникривирок не способствовал разрешению НАСГ ($p = 0,49$) в сравнении с плацебо, но содействовал некоторому уменьшению степени тяжести фиброза ($p = 0,02$). Препарат продолжает изучаться в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы III (AURORA, NCT03028740) с участием пациентов с НАСГ и фиброзом стадии II или III, а также изучается в комбинации с тропифексором (агонист фарнезоидных рецепторов) в исследовании TANDEM в аспекте уменьшения фиброза или разрешения воспаления у пациентов с НАСГ [3]. Результаты ожидаются.

В арсенале врача есть полифункциональные молекулы, которые можно эффективно применять у коморбидных пациентов, в частности в нашей стране. Их особенности целесообразно учитывать в ведении коморбидных пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.

Очень широко в клинической практике, в частности для лечения болезней печени, используются препараты на основе производных глицирризина, который представляет собой основное действующее вещество одного из самых популярных медицинских растений – *Glycyrrhiza glabra*. Его название происходит от грече-

ских слов *glykos* (сладкий) и *rhiza* (корень). Растение также носит названия лакрица, лакричник, солодка, сладкое дерево и т.д. Применение солодки началось до эпохи Древней Греции и Римской империи и имеет долгую историю использования в традиционной медицине и народных средствах. Первые документы можно обнаружить в древних ассирийской, египетской, китайской и индийской культурах. В традиционной китайской медицине, например, это растение рекомендуется при желудочно-кишечных проблемах, кашле, бронхите и артрите. Часто корень солодки используется для приготовления чая, который превосходно утоляет жажду. Корень солодки за счет своего сладкого вкуса применяется в производстве жевательной резинки, конфет, выпечки, мороженого и прохладительных напитков [4]. Основные качества солодки: антиоксидантная, противовоспалительная, противоязвенная, противораковая и антимуtagenная активность; антимикробное, противокашлевое и отхаркивающее, нейропротективное, седативное и антидепрессивное действие; эстрогенный и андрогенный эффекты, воздействие на кожу.

Основными составляющими солодки являются глицирризин и его метаболиты 18 β -глицирретиновая и глицирретовая кислоты, флавоноиды (ликвиринин, изоликвиритин, ликвиритигенин, изоликвиритигенин), фенолы (глабридин и ликохалкон А), гидроксил-кумарины и β -ситостерин.

Глицирризин – это тритерпеновый сапонин, который представляет собой смесь калиевых, кальциевых и магниевых солей глицирризидовой кислоты. После перорального приема глицирризин метаболизируется кишечными бактериями до 3-омоноглюкуронида 18 β -глицирретиновой и глицирретовой кислот [5].

Известно, что глицирризин обладает противовоспалительной и антиоксидантной активностью и может стимулировать эндогенное производство интерферонов. Важно отметить, что глицирризин обладает способностью снижать уровень сывороточных трансаминаз при гепатите любого происхождения, активен в отношении вируса простого герпеса и препятствует пенетрации в клетку хозяина вируса гепатита А. Глицирризин оказывает ингибирующее действие на секрецию HBeAg и, соответственно, обладает активностью против вируса гепатита В. Внутривенная форма глицирризина применялась в Японии в форме препарата Неоминофаген на протяжении многих лет для лечения гепатита С. В настоящее время с открытием и внедрением в практику препаратов прямого противовирусного действия проблема лечения гепатита С решена.

Также было показано, что глицирризин снижает активность провоспалительных медиаторов при CCl₄-индуцированной гепатотоксичности. Он ингибирует ядерный фактор- κ B и подавляет апоптоз гепатоцитов; активирует металлопротеиназы 2 и 9, микроРНК коллагена I и III, что предполагает его антифибротический потенциал.

Эффект солодки исследовался при НАЖБП. Проведено двойное слепое рандомизированное исследование, в котором 66 пациентов с НАЖБП были разделены на две

¹ GENFIT: Announces Results from Interim Analysis of RESOLVE-IT Phase 3 Trial of Elafibranor in Adults with NASH and Fibrosis. Available at: <https://www.globenewswire.com/news-release/2020/05/11/2031418/0/en/GENFIT-Announces-Results-from-Interim-Analysis-of-RESOLVE-IT-Phase-3-Trial-of-Elafibranor-in-Adults-with-NASH-and-Fibrosis.html>.

группы: лечения и контроля. Все пациенты имели повышенные сывороточные трансаминазы и повышенную эхогенность печени по результатам сонографии. В группе лечения пациенты принимали перорально 2 г водного экстракта корня солодки в день в течение 2 мес, в то время как контрольная группа получала плацебо таким же образом. До и после исследования у каждого пациента измеряли индекс массы тела (ИМТ), АЛТ и АСТ. В группе лечения сывороточные трансаминазы статистически значимо снизились в сравнении с группой контроля, разница в ИМТ до и после лечения не была статистически значимой [6].

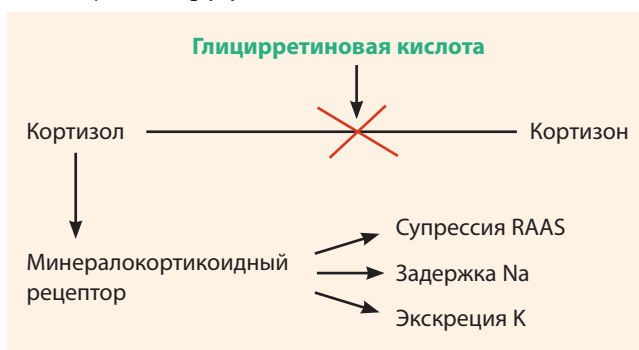
В 2017 г. были опубликованы результаты исследования эффективности и безопасности применения двух лекарственных форм препарата Фосфоглив (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения и капсулы) в лечении пациентов с НАЖБП. Препарат Фосфоглив содержит в своем составе натриевую соль глицирризиновой кислоты и эссенциальные фосфолипиды. В исследование были включены 180 пациентов с НАЖБП, которые были рандомизированы в основную и контрольную группы в соотношении 2:1. Пациенты основной группы получали Фосфоглив в дозе 5 мг/сут внутривенно струйно в течение 2 нед, затем – по 2 капсулы 3 раза в сутки в течение 10 нед (общая продолжительность лечения 12 нед), пациенты контрольной группы – плацебо по той же схеме. Проводили оценку динамики уровня маркера воспаления – адипонектина – в сыворотке крови, индекса NAFLD fibrosis score, влияния терапии на качество жизни и безопасность больных. Через 12 нед у пациентов в группе лечения с активностью АЛТ в 3 раза выше нормы положительная динамика уровня адипонектина составила 57,9%, в то время как в группе плацебо – только 10,0% ($p = 0,019$). Среднее значение индекса NAFLD fibrosis score в основной группе (группе лечения) осталось практически без изменений, между тем как в контрольной группе отмечалась его отрицательная динамика, следствием чего стали статистически значимые различия между группами ($2,5 \pm 1,2$ у.е. против $2,0 \pm 1,3$ у.е. соответственно; $p = 0,009$). После завершения полного курса терапии у пациентов основной группы был зафиксирован более высокий средний балл по шкале «Уровень жизненной энергии» ($5,9 \pm 1,0$ против $5,6 \pm 1,0$; $p = 0,034$). На фоне терапии зарегистрированы лишь единичные нежелательные явления, статистически значимых различий в их частоте между группами не выявлено [7]. Все эти позитивные данные дают основания для широкого применения препаратов глицирризина в клинической практике. Тем не менее при их назначении коморбидным пациентам с НАЖБП целесообразно учитывать побочные свойства их активных субстанций.

Псевдоальдостеронизм с задержкой натрия, гипокалиемией и артериальной гипертензией – хорошо известный побочный эффект глицирризина. Согласно исследованиям, это явление вызывает его метаболит – глицирретиновая кислота, ингибируя фермент 11 β -гидроксистероид-дегидрогеназу в почках. 11 β -гидроксистероид-

дегидрогеназа представляет собой ферментный комплекс, который имеет две изоформы. Почечная изоформа 11 β -дегидрогеназа превращает кортизол в кортизон, а изоформа 11 β -оксо-редуктаза в печени катализирует обратную реакцию. Глицирретиновая кислота не влияет на печеночную 11 β -оксо-редуктазу, но ингибирует почечную 11 β -дегидрогеназу. Это приводит к повышению уровня кортизола в почках. Поскольку кортизол и альдостерон имеют одинаковое сродство к минералокортикоидным рецепторам, повышение уровня кортизола в почках приводит к гиперминералокортикоидному эффекту. В свою очередь, стимуляция рецепторов минералокортикоидов приводит к подавлению продукции ренина и, следовательно, к снижению образования ангиотензина I и альдостерона (*рис.*), что вызывает задержку натрия и гипокалиемию [8, 9].

● **Рисунок.** Механизм развития псевдоальдостеронизма под воздействием глицирризина

● **Figure.** Mechanism of pseudoaldosteronism development when exposed to glycyrrhizin



В *табл.* показаны изменения активности ренина плазмы (АРП), а также альдостерона, натрия, калия, кортизола и кортизона в плазме и моче при введении глицирризина 18 добровольцам в дозе 225 мг/сут в течение 7 дней. Выявлено, что при введении глицирризина подавлялась активность ренина и альдостерона в плаз-

● **Таблица.** Изменения АРП, альдостерона, натрия, калия, кортизола и кортизона в плазме и моче при введении глицирризина (225 мг/сут в течение 7 дней)

● **Table.** Changes in PRA, aldosterone, sodium, potassium, plasma and urinary cortisol during glycyrrhizin administration (225 mg/day for 7 days)

Компонент	Плазма	Моча
АРП	↓*	Не определялась
Альдостерон	↓	↓
Натрий	↑**	= ‡
Калий	↓	↑
Кортизол	=	↑
Кортизон	↓	↓

* Значительное снижение; ** значительное повышение; ‡ нет выраженной разницы.

ме и значительно снижалось их выделение с мочой. Экскреция кортизола с мочой увеличивалась, при этом его концентрация в плазме не изменялась, но концентрация кортизона и в плазме, и в моче снизилась. Экскреция натрия с мочой не изменялась, при этом наблюдался калийурез со значительным снижением концентрации калия в плазме. В этом исследовании не наблюдалось изменений со стороны массы тела и среднего артериального давления, хотя увеличение массы тела и артериальная гипертензия – наиболее частые клинические побочные действия глицирризина. После отмены глицирризина метаболизм электролитов восстановился через 1 нед, но АРП и активность альдостерона оставались сниженными в течение 2–4 мес.

Псевдоальдостеронизм развивается в зависимости от дозы глицирризина и различается по своим проявлениям у отдельных субъектов: побочные эффекты чаще возникают в условиях, способствующих задержке натрия, таких как предменструальный период или использование оральных контрацептивов, им способствуют субклинические заболевания, такие как пограничная гипертензия и высокая АРП.

Длительное применение препаратов или продуктов питания на основе солодки может приводить к таким клиническим последствиям, как артериальная гипертензия, отеки и нарушения ритма, это связано с гипокалиемией и метаболическим алкалозом.

В работе М.Н. Leskinen et al. [10] изучались гемодинамические изменения, которые вызывает пероральный прием солодки в дозе 290–370 мг/сут в течение 2 нед. В исследование были включены 20 человек изучаемой группы и 30 лиц контроля со средним артериальным давлением 120/68 и 116/64 мм рт. ст. соответственно. Две недели употребления солодки привели к повышению периферического и центрального систолического и диастолического артериального давления (на 7/4 и 8/4 мм рт., 95% ДИ 2-11/1-8 и 3-13/1-8 соответственно, $p < 0,05$) и увеличению внеклеточного объема жидкости на 0,5 л ($p < 0,05$ по сравнению с контролем).

Через несколько лет была опубликована еще одна работа [11], которая продемонстрировала, что двухнедельный прием солодки в аналогичных количествах, помимо увеличения объема внеклеточной жидкости и артериальной гипертензии, повышал системное сосудистое сопротивление. В обзоре литературы [12], посвященном изучению частоты развития псевдоальдостеронизма в зависимости от ежедневной принимаемой дозы солодки, было отмечено, что при приеме 1 г/сут солодки она составила 1,0% (среднее значение). При приеме 2, 4 и 6 г/сут частота развития псевдоальдостеронизма составила 1,7, 3,3 и 11,1% (среднее значение) соответственно. Все эти эффекты необходимо учитывать при проведении фармакотерапии коморбидным пациентам, в частности с НАЖБП, которая даже на ранних стадиях несет в себе риск развития сердечно-сосудистых осложнений, особенно у пациентов с клинически значимой или субклинической артериальной

гипертензией, коронарным атеросклерозом и нарушениями ритма.

Еще одним важным свойством глицирризина является его способность служить биологическим энхансером, что также имеет как положительные, так и негативные аспекты [13]. Например, исследования глицирризина *in vitro* и *in vivo* показали, что он усиливает эффект паклитаксела – протувороухолевого препарата, который применяется в онкологической практике. Глицирризин в сочетании с паклитакселем проявляет многофункциональность, подавляя почти в 5 раз выше, чем применение только одного паклитаксела, пролиферацию эпителиоподобной клеточной линии MCF-7, полученной из инвазивной аденокарциномы протоков молочной железы человека. С другой стороны, глицирризин в концентрации 1 мкг/мл проявлял эффект биологического энхансера ряда антибиотиков. Он экспоненциально увеличивал биологическую активность тетрациклина, ампициллина, рифампицина и налидиксовой кислоты, оказывал свое действие на клотримазол – противогрибковый препарат, который демонстрировал повышенную активность против *Candida albicans* [14].

Это свойство актуально учитывать в современной эпидемиологической обстановке при ведении пациентов с COVID-19, которым нередко назначается большое количество фармакологически активных препаратов, особенно тем, кто имеет сопутствующие заболевания и находится в группе риска неблагоприятных исходов. Среди них как раз находятся лица с избыточной массой тела, СД, серьезными нарушениями функции печени.

Вторая молекула, которая имеет очень широкий спектр применения в медицине и обладает полифункциональными свойствами, – УДХК. Она представляет собой биоактивный компонент медвежьей желчи и изначально использовалась в традиционной китайской медицине для лечения широкого спектра заболеваний, впоследствии была химически синтезирована и нашла широкое применение в клинической практике при различных холестатических и других заболеваниях печени, включая холелитиаз, аутоиммунную холангиопатию, первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный холангит, холестаз беременных, НАЖБП и т.д. Она также была исследована в лечении функциональных, воспалительных заболеваний кишечника и рака толстой кишки. Кроме этого, УДХК применяется для лечения неврологических, глазных и сердечно-сосудистых заболеваний. УДХК обладает антиапоптотическими свойствами, может стабилизировать плазматические мембраны, снижать цитотоксичность желчных кислот, изменять экспрессию их переносчиков и модулировать иммунологические свойства организма, что особенно актуально при аутоиммунных нарушениях [15].

В ряде исследований показана эффективность УДХК в лечении НАЖБП. В 2009 г. V. Ratzu et al. [16] представили результаты двойного слепого рандомизированного исследования эффективности УДХК в лечении 126 пациентов с гистологически доказанным НАСГ. Пациенты были разделены на две группы: основная

группа получала УДХК в дозе 30 мг/кг в сутки, контрольная – плацебо. Курс лечения составил 12 мес. Согласно результатам исследования, у пациентов, леченых УДХК, достоверно снизилась активность АЛТ, АСТ и ГГТП в сравнении с группой плацебо ($p < 0,005$), а также с помощью методики ФиброТест установлено уменьшение степени выраженности фиброза. Аналогичные результаты с достоверностью $p = 0,001$ получены в исследовании с участием пациентов с НАСГ, проведенном в 2015 г., но с использованием меньшей дозы УДХК – 15 мг/кг в сутки в течение 6 мес. M. Mueller et al. [17] изучали влияние УДХК на взаимодействие между метаболизмом липидов в печени и висцеральной белой жировой ткани у пациентов с морбидным ожирением в рандомизированном клиническом исследовании. УДХК увеличивала утилизацию печеночного холестерина (ХС), противодействовала эффектам липотоксичности, приводила к достоверному снижению уровней АСТ, ГГТ, общего ХС, ХС, ЛПНП, триглицеридов (ТГ), токсичных жирных кислот в ткани печени и белой жировой ткани. В метаанализ, выполненный Z. Xiang и соавт. [18], вошло 12 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1160 пациентов с НАЖБП. Из этих 12 исследований в 7 проводилась монотерапия УДХК, в 5 исследованиях УДХК комбинировалась с другими препаратами. Длительность лечения варьировала от 3 до 24 мес. В результате метаанализа показано, что монотерапия УДХК (5 исследований) улучшала печеночные тесты (АЛТ, АСТ, ГГТ) и приводила к уменьшению стеатоза и фиброза (2 исследования). Способность УДХК уменьшать выраженность стеатоза печени имеет свое четкое клиническое значение, поскольку стеатоз служит независимым фактором риска осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. O. Cosk n и соавт. выполнено важное проспективное исследование с включением 30 больных с гистологически доказанным НАСГ и 25 здоровых лиц, которые составили контрольную группу [19]. Пациенты с НАСГ в течение 6 мес получали УДХК в дозе 15 мг/кг в сутки. До назначения лечения и после его окончания исследовались следующие параметры: ИМТ, объем талии, инсулинорезистентность посредством НОМА-теста, липидный профиль, аполипопротеин А1 (Аро1), аполипопротеин В (АроВ), отношение АроВ/Аро1, толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий. В результате исследования продемонстрировано снижение значений сывороточных трансаминаз, достоверное уменьшение инсулинорезистентности (динамика НОМА: от $3,4 \pm 1,89$ до $2,06 \pm 1,68$; $p < 0,001$), достоверное повышение уровня ЛПВП ($42,9 \pm 7,1$ vs $45,5 \pm 9,8$; $p = 0,037$), достоверное повышение уровня Аро1 ($127,6 \pm 17,7$ vs $135,9 \pm 22,2$; $p = 0,02$), достоверное уменьшение ТКИМ сонных артерий ($0,56 \pm 0,15$ vs $0,47 \pm 0,12$; $p = 0,001$), показана тенденция к снижению отношения АроВ/Аро1.

В 2020 г. были опубликованы российские результаты международной наблюдательной программы УСПЕХ (Изучение опыта применения препарата Урсосан® (урсодезоксихолевая кислота) для профилактики раз-

вития атеросклероза и фиброза печени в рутинной практике врача стационарного и амбулаторного звеньев здравоохранения у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени) с включением 207 и анализом данных 174 пациентов. По результатам исследования можно сделать заключение о том, что лечение пациентов с НАЖБП (преимущественно на стадии стеатоза печени) препаратом УДХК в дозе 15 мг на килограмм массы тела приводит к уменьшению воспаления и стеатоза в печени, модулирует показатели липидного спектра, уменьшает ТКИМ, что способствует профилактике развития/прогрессирования атеросклероза. Все эти изменения наступают при том условии, что никто из пациентов – участников наблюдательной программы не достиг нормальной массы тела к ее окончанию. Все перечисленные выше эффекты обеспечивают снижение двух основных рисков, ассоциированных с НАЖБП: риска прогрессирования заболевания в цирроз, а также риска сердечно-сосудистых осложнений. Следует отметить, что среди включенных в исследование пациентов СД2 встречался у каждого третьего пациента (31% случаев), артериальная гипертензия – у каждого четвертого пациента (24% случаев). Анализ безопасности УДХК показал отсутствие каких-либо нежелательных явлений [20].

Еще одно важное исследование с включением коморбидных пациентов было выполнено в российском мультицентровом исследовании РАКУРС «Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с использованием препарата “Урсосан”». Установлено, что применение УДХК в сочетании со статинами приводит к более существенному снижению показателей общего ХС и ЛПНП, чем монотерапия статинами. Исследование РАКУРС также продемонстрировало, что прием УДХК в дозе 15 мг/кг в сутки и статинов обуславливает статистически значимое снижение активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и ГГТ у пациентов, нуждающихся в терапии статинами, с исходно выявленными отклонениями печеночных тестов ($p < 0,005$). Вторичный анализ результатов этого исследования показал, что в группе пациентов с НАСГ комбинированная терапия УДХК в дозе 15 мг/кг в сутки и статинами приводила к достоверному снижению активности АЛТ на стадии как стеатоза, так и стеатогепатита [21].

УДХК имеет хороший профиль безопасности. Препарат способен вызывать диарею у небольшого числа пациентов. Редкие кожные реакции связаны скорее с адъювантами лекарственных средств, а не с активным веществом. В единичных случаях сообщалось о декомпенсации терминальной стадии первичного билиарного цирроза печени после приема УДХК. Всасывание урсодезоксихолевой кислоты нарушается колестирамином, колестимидом, колестиполом, гидроксидом алюминия и смектитом. Сообщалось о метаболических лекарственных взаимодействиях для субстратов цитохрома P4503A, циклоспорина, нитрендипина и дапсона [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно международной и российской статистике, частота НАЖБП намного выше среди больных СД2, чем в общей популяции: она составляет 45–75% по результатам крупных исследований на внутриспиральных пациентах и 30–70% по результатам популяционных исследований. С другой стороны, недавний метаанализ, объединивший почти 117 тыс. пациентов без СД из 20 наблюдательных исследований, показал, что как отклонения в печеночных тестах, так и данные ультрасонографии в пользу НАЖБП ассоциируются с почти двукратным увеличением риска развития СД2 в течение в среднем 5 лет. При этом разрешение стеатоза/стеатогепатита ассоциируется со снижением риска развития СД2 [23]. Метаанализ с включением почти 34 тыс. пациентов из 16 наблюдательных когортных исследований показал, что НАЖБП (диагностированная визуальными методами или гистологически) ассоциируется с почти 65%-м увеличением риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений в течение почти 7 лет наблюдения. Этот риск увеличивается в последующем с утяжелением течения НАЖБП, т.е. развитием и прогрессированием фиброза [24]. Получены данные о том, что

НАЖБП уже на стадии стеатоза ассоциируется с увеличением ТКМ сонной артерии – основного субклинического предиктора атеросклероза вне зависимости от традиционных факторов риска и инсулинорезистентности. Развитие стеатоза печени ассоциируется с появлением артериальной гипертензии [21].

Соответственно, лекарственные препараты с полифункциональными свойствами обладают большим потенциалом позитивного влияния, при этом особенности их фармакокинетики, потенциал лекарственного взаимодействия, метаболизма, побочные действия должны очень тщательно анализироваться при назначении коморбидным пациентам. Врачам необходимо учитывать их клинические и субклинические особенности и прогнозировать различные сценарии болезни. Особенно это актуально при дозозависимых побочных эффектах (глицирризин), в частности при применении препаратов комбинированного состава. У коморбидных пациентов более предпочтительными являются полипотентные препараты с лучшим соотношением эффективности и безопасности.



Поступила / Received: 09.11.2020

Поступила после рецензирования / Revised: 25.11.2020

Принята в печать / Accepted: 27.11.2020

Список литературы / References

1. Younossi Z.M., Ratziu V., Loomba R., Rinella M., Anstee Q.M., Goodman Z. et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10215):2184–2196. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33041-7.
2. Ratziu V., Harrison S.A., Franque S., Bedossa P., Lehert P., Serfaty L. et al. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α and - δ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1147–1159.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.01.038.
3. Pedrosa M., Seyedkazemi S., Francque S., Sanyal A., Rinella M., Charlton M. et al. A randomized, double-blind, multicenter, phase 2b study to evaluate the safety and efficacy of a combination of tropifexor and cenicriviroc in patients with nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis: Study design of the TANDEM trial. *Contemp Clin Trials*. 2020;88:105889. doi: 10.1016/j.cct.2019.105889.
4. Rizzato G., Scalabrini E., Radaelli M., Capodaglio G., Piccolo O. A new exploration of licorice metabolome. *Food Chem*. 2017;221:959–968. doi: 10.1016/j.foodchem.2016.11.068.
5. Albermann M.E., Musshoff F., Hagemeyer L., Madea B. Determination of glycyrrhetic acid after consumption of liquorice and application to a fatality. *Forensic Sci Int*. 2010;197(1-3):35–39. doi: 10.1016/j.forsciint.2009.12.018.
6. Hajjaghamohammadi A.A., Ziaee A., Samimi R. The Efficacy of Licorice Root Extract in Decreasing Transaminase Activities in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Phytother Res*. 2012;26(9):1381–1384. doi: 10.1002/ptr.3728.
7. Ивашкин В.Т., Бакулин И.Г., Богомолов П.О., Мациевич М.В., Гейвандова Н.И., Корой П.В. и др. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого пострегистрационного (IV фаза) клинического исследования «Гепард» (PHG-M2/P02-12), проведенного с целью оценки эффективности и безопасности комбинированного препарата глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов (Фосфоглив) при неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(2):34–43. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-2-34-43.
8. Ivashkin V.T., Bakulin I.G., Bogomolov P.O., Matsiyevich M.V., Geyvandova N.I., Koroy P.V. et al. Efficacy and safety of glycyrrhizic acid combined to essential phospholipids (Phosphogliv) at non-alcoholic fatty liver disease: results of multicenter double blind randomized placebo-controlled post-registration clinical study (IV phase) «Gepard» (PHG-M2/P02-12). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(2):34–43. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-2-34-43.
9. van Rossum T.G., Vulto A.G., de Man R.A., Brouwer J.T., Schalm S.W. Review article: Glycyrrhizin as a potential treatment for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12(3):199–205. doi: 10.1046/j.1365-2036.1998.00309.x.
10. Kwon Y.J., Son D.H., Chung T.H., Lee Y.J. A Review of the Pharmacological Efficacy and Safety of Licorice Root from Corroborative Clinical Trial Findings. *J Med Food*. 2020;23(1):12–20. doi: 10.1089/jmf.2019.4459.
11. Leskinen M.H., Hautaniemi E.J., Tahvanainen A.M., Koskela J.K., Päällsaho M., Tikkaoski A.J. et al. Daily liquorice consumption for two weeks increases augmentation index and central systolic and diastolic blood pressure. *PLoS One*. 2014;9(8):e105607. doi: 10.1371/journal.pone.0105607.
12. Hautaniemi E.J., Tahvanainen A.M., Koskela J.K., Tikkaoski A.J., Kähönen M., Uitto M. et al. Voluntary liquorice ingestion increases blood pressure via increased volume load, elevated peripheral arterial resistance, and decreased aortic compliance. *Sci Rep*. 2017;7(1):10947. doi: 10.1038/s41598-017-11468-7.
13. Mantani N., Oka H., Sahashi Y., Suzuki A. Relationship between incidence of pseudoaldosteronism and daily dose of Glycyrrhiza: Review of the literature. *Kampo Med*. 2015;66(3):197–202. doi: 10.3937/kampomed.66.197.
14. Xiaoying W., Han Z., Yu W. 14 – Glycyrrhiza glabra (Licorice): Ethnobotany and Health Benefits. In: Bagchi D. (ed.) *Sustained Energy for Enhanced Human Functions and Activity*. Academic Press; 2017. Available at: <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/glycyrrhizin>.
15. Khanuja S.P.S., Kumar S., Arya J.S., Shasany A.K., Singh M., Awasthi S. et al. *Composition comprising pharmaceutical/nutraceutical agent and a bio-enhancer obtained from Glycyrrhiza glabra*. United States Patent. Available at: <https://patents.google.com/patent/US6979471B1>.
16. Golden J.M., Escobar O.H., Nguyen M.V.L., Mallicote M.U., Kavarian P., Frey M.R., Gayer C.P. Ursodeoxycholic acid protects against intestinal barrier breakdown by promoting enterocyte migration via EGFR- and COX-2-dependent mechanisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018;315(2):G259–G271. doi: 10.1152/ajpgi.00354.2017.
17. Ratziu V., Bellentani S., Cortez-Pinto H., Day C., Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol*. 2010;53(2):372–384. doi: 10.1016/j.jhep.2010.04.008.
18. Mueller M., Thorrel A., Claudel T., Jha P., Koefeler H., Lackner C. et al. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity. *J Hepatol*. 2015;62(6):1398–1404. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.034.
19. Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F., Ye Y.F., Zheng L., Yang Y.D. et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:140. doi: 10.1186/1471-230X-13-140.
20. Ozel Coskin B.D., Yucesov M., Gursay S., Baskol M., Yurci A., Yaqbasan A. et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness,

- apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(2):142–149. doi: 10.1097/MEG.0000000000000264.
20. Маевская М.В., Надинская М.Ю., Луньков В.Д., Пирогова И.Ю., Чесноков Е.В., Кодзоева Х.Б., Ивашкин В.Т. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(6):22–29. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29. Mayevskaya M.V., Nadinskaia M.Yu., Lunkov V.D., Pirogova I.Yu., Chesnokov E.V., Kodzoeva K.B., Ivashkin V.T. An Effect of Ursodeoxycholic Acid on Inflammation, Steatosis and Liver Fibrosis and Atherogenesis Factors in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Results of the USPEH Study. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* = *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(6):22–29. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29.
 21. Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В., Луньков В.Д., Люсина Е.О., Зозуля В.Н., Лещенко В.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как причина и следствие кардиометаболических осложнений. Особенности фармакотерапии. Место урсодезоксихолевой кислоты. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):109–117. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000122. Maevskaya M.V., Ivashkin V.T., Ivashkin K.V., Lunkov V.D., Liusina E.O., Zozula V.N., Leshchenko V.I. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and consequence of cardio-metabolic complications. Role of the ursodeoxycholic acid in the pharmacotherapy. *Terapevticheskiy arkhiv* = *Therapeutic Archive*. 2019;91(2):109–117. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000122.
 22. Hempfling W., Dikger K., Beures U. Systematic review ursodeoxycholic acid – adverse effects and drug interactions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(0):963–972. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01792.x.
 23. Targher G., Marchesini G., Byrne C.D. Risk of type 2 diabetes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Causal association or epiphenomenon? *Diabetes Metab*. 2016;42(3):142–156. doi: 10.1016/j.diabet.2016.04.002.
 24. Targher G., Byrne C.D., Lonardo A., Zoppini G., Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A metaanalysis. *J Hepatol*. 2016;65(3):589–600. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.013.

Информация об авторе:

Маевская Марина Викторовна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, корп. 1; e-mail: liver.orc@mail.ru

Information about the author:

Marina M. Maevskaya, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: liver.orc@mail.ru

Уникальный штамм *Bifidobacterium longum* и его эффективность при синдроме раздраженного кишечника

Е.Ю. Плотникова, ORCID: 0000-0002-6150-1808, e-mail: eka-pl@rambler.ru

Кемеровский государственный медицинский университет; 650022, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

Резюме

Синдром раздраженного кишечника является одним из самых распространенных желудочно-кишечных заболеваний во всем мире, поражающим от 5 до 15% взрослого населения в целом. На протяжении многих лет измененная моторика, висцеральная гиперчувствительность, иммунные изменения и, как выяснено с недавних пор, нарушенная функция эпителиального барьера были призваны объяснить происхождение симптомов при СРК. Сегодня пришло понимание того, что СРК заслуживает серьезного клинического и научного изучения. Совсем недавно были расширены связи между кишечником и мозгом, чтобы включить нового участника – микробиоту, что привело к созданию концепции оси «микробиота – кишка – мозг».

Микробиота является фактором риска возникновения синдрома раздраженного кишечника. Пробиотики, определяемые как живые микроорганизмы, могут изменять кишечную флору и регулировать функции кишечника, такие как снижение висцеральной гиперчувствительности, улучшение барьерной функции слизистой оболочки, модулировать иммунитет и хроническое воспаление, влиять на центральную нервную систему, воздействовать на моторику желудочно-кишечного тракта и т. п. Правильность этого подхода подтверждает ряд исследований пробиотика *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624, широко используемого в лечении симптомов синдрома раздраженного кишечника. Биологически активная добавка *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624 содержит 1×10^9 колониеобразующих единиц, что обеспечивает клинически эффективный уровень этих полезных бактерий. *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624 также уменьшает воспаление в желудочно-кишечном тракте и продемонстрировал положительные результаты в отношении уменьшения абдоминальных симптомов (например, боль/дискомфорт в животе и вздутие живота), связанных с синдромом раздраженного кишечника и другими состояниями.

Ключевые слова: микробиота, синдром раздраженного кишечника, *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624, ось «кишка – мозг»

Для цитирования: Плотникова Е.Ю. Уникальный штамм *Bifidobacterium longum* и его эффективность при синдроме раздраженного кишечника. *Медицинский совет*. 2020;(21):144–150. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-144-150.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Unique strain of *Bifidobacterium longum* and its efficacy in irritable bowel syndrome

Ekaterina Yu. Plotnikova, ORCID: 0000-0002-6150-1808, e-mail: eka-pl@rambler.ru

Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most prevalent gastrointestinal disorders affecting between 5 and 15% of the general adult population worldwide. Over the course of many years altered intestinal motility, visceral hypersensitivity, immune changes and, as it has recently been found, impaired epithelial barrier function were meant to explain the origin of symptoms in the IBS. We have come to realize now that the IBS warrants serious clinical and scientific study. Not that long ago, the connections between the gut and the brain have been expanded to include a new entrant, the microbiota, resulting in the creation of a new concept of a microbiota-gut-brain axis.

Microbiota is a risk factor for the irritable bowel syndrome. Probiotics are defined as live microorganisms, which can alter the intestinal flora and regulate intestinal functions such as reduction of visceral hypersensitivity, improvement of mucosal barrier function, modulate immune responses and chronic inflammation, affect the central nervous system, gastrointestinal motility, etc. The correctness of this approach is confirmed by several studies of the probiotic *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624, which is widely used in the treatment of symptoms of irritable bowel syndrome. The dietary supplement *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624 contains 1×10^9 colony-forming units, which provides a clinically effective level of these beneficial bacteria. *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624 also reduces inflammation in the gastrointestinal tract and has positive results in reducing abdominal symptoms (e.g. abdominal pain / discomfort and bloating) associated with the irritable bowel syndrome and other conditions.

Keywords: microbiota, irritable bowel syndrome, *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624, gut-brain axis

For citation: Plotnikova E.Yu. Unique strain of *Bifidobacterium longum* and its efficacy in irritable bowel syndrome. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):144–150. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-144-150.

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

ВВЕДЕНИЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из самых распространенных желудочно-кишечных заболеваний во всем мире, поражающим от 5 до 15% взрослого населения в целом [1]. Биомаркеры, специфичные для СРК, до сих пор не идентифицированы [2], поэтому определение СРК остается полностью клиническим, основываясь на наличии боли/дискомфорта в животе, связанного с измененной дефекацией, часто сопровождающейся вздутием живота и кишечной дистензией [3]. Спектр тяжести симптомов при СРК широк: большинство пациентов никогда не обращаются за медицинской помощью, а самостоятельно принимают лекарства, используют диетические или прочие меры для контроля над симптомами. СРК обычно ассоциируется с другими желудочно-кишечными заболеваниями, такими как гастроэзофагеальный рефлюкс, функциональная диспепсия и функциональные внекишечные расстройства [4]. На протяжении многих лет измененная моторика, висцеральная гиперчувствительность, иммунные изменения и с недавних пор нарушенная функция эпителиального барьера были призваны объяснить происхождение симптомов при СРК. Независимо от того, рассматриваются ли они как отдельные симптомы или как синдром, эти факторы, несомненно, играют роль в возникновении и обострении симптомов при СРК, что является основной причиной СРК [5].

СРК чаще встречается среди подростков и молодых женщин [4, 6, 7]. Клиническое и социально-экономическое влияние СРК варьирует: для одних – это неприятные ощущения, для других болезнь нарушает все аспекты их повседневной жизни – работу, школу, личные и социальные отношения [8]. СРК не новое заболевание; новшеством является признание его легитимным и потенциально приводящим к недееспособности расстройством как медицинскими работниками, так и широкой общественностью. Эпоха, когда пациенты с СРК рассматривались как невротичные, погруженные в себя и нуждающиеся в хорошем отношении, где их поощряли «собрать себя», уходит в прошлое. Сегодня пришло понимание того, что СРК заслуживает серьезного клинического и научного изучения. Несмотря на то что был достигнут реальный прогресс и определены новые терапевтические цели, проблемы понимания этого расстройства остаются огромными. Главной среди них является хорошо документированная гетерогенность фенотипов СРК; представляется вероятным, что СРК – это не единое целое, а скорее спектр множества клинических проявлений с рядом основных причин и списком отягчающих факторов. Достигнутому прогрессу также препятствовало отсутствие проверенного и единого применимого биомаркера для типирования СРК – что неудивительно при его неоднородности. Следовательно, СРК по-прежнему определяется его доминирующими симптомами. Реальный прогресс в этом был достигнут благодаря постоянным усилиям

Римского процесса – теперь в его четвертом пересмотре [9]. В результате работы Римского комитета были опубликованы критерии, основанные на симптомах, для диагностики различных функциональных желудочно-кишечных расстройств, включая СРК. Они разрабатываются на фактических данных и согласуются с экспертами в процессе консенсуса и впоследствии подвергаются проверке на местах [10].

Концепция оси кишечника и мозга, двусторонне-го канала связи между «большим мозгом» в черепной коробке и «маленьким мозгом» (кишечной нервной системой), была введена для описания центральных и периферических эффектов пептидов кишечника и головного мозга. Например, холецистокинин и бомбезин [11] вовлечены в такое расстройство, как нервная анорексия [12]. По мере того как изучались морфология и функции энтеральной нервной системы (ЭНС), стало ясно, что ЭНС и центральная нервная система (ЦНС) имеют много общих черт. Помимо ряда биологически активных пептидов, исследователи определяют тонкости взаимодействия между этими нервными системами. Формальное описание оси «кишка – мозг» и его принятие в качестве парадигмы для понимания различных проявлений СРК сегодня служит ценной моделью не только для клинического исследователя в его поиске понимания расстройства, но и для пациента, которому это дает доступное и лично значимое объяснение развития и обострения его симптомов [13].

Совсем недавно появление ряда методов визуализации сенсорных систем облегчило исследование восприятия мозгом функции и дисфункции кишечника. Эти исследования в различной степени документировали аберрантные реакции мозга как на физиологические, так и на патологические висцеральные явления при СРК [14–16]. Взаимодействия между мозгом и кишечником выходят далеко за пределы стресса, тревоги или депрессии и должны также охватывать ситуации, когда мозг, кишечник и их связь через вегетативную нервную систему подвержены тому же патологическому процессу, например, при болезни Паркинсона, а также в тех случаях, когда неврологические симптомы являются следствием преимущественно желудочно-кишечной патологии, как при синдроме мальабсорбции [15].

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ В СРК

Важность микробиоты в патогенезе СРК стала изучаться в последнее время очень серьезно, поскольку изменения в составе микробиоты кишечника все чаще исследуются как фактор патогенеза и патофизиологии СРК. Микробиота человека представляет собой сложную экосистему, которая может содержать от 1000 до 1150 видов бактерий и от 10^{13} до 10^{14} микроорганизмов с наибольшей плотностью и разнообразием бактерий, обнаруживаемых в дистальной части тонкой кишки и толстой кишке [17]. Количество бактерий в кишечнике примерно в 10 раз превышает количество клеток в организме человека. Хотя данные остаются ограниченными,

очевидно, что пациенты с СРК имеют измененный кишечный микробный пейзаж по сравнению со здоровыми людьми. Бактериальное разнообразие уменьшается [18], более детальный анализ выявил различия на уровне видов и штаммов [19] среди детей и взрослых с СРК. Неудивительно, что, учитывая неоднородность фенотипа СРК, эти результаты не были последовательными и размеры участвующих в исследовании популяций не были достаточными, чтобы охватить весь симптоматический и демографический спектр СРК. Другие клинические данные также подтверждают роль микробиоты при СРК, включая роль кишечных инфекций, а также хорошо документированные реакции симптомов на антибиотики, такие как, например, рифаксимин, и некоторые пробиотики [20].

Совсем недавно были расширены связи между кишечником и мозгом, чтобы включить нового участника – микробиоту, что привело к созданию концепции оси «микробиота – кишка – мозг». Действительно, на животных моделях появились доказательства того, что бактерии, обитающие в кишечнике, могут воздействовать на «большой мозг» и даже способствовать развитию неврологических и психоневрологических заболеваний. Соответственно, микробиом стал потенциальной терапевтической мишенью при таких расстройствах, как СРК, болезнь Паркинсона и депрессия [21, 22].

Микробиота может быть фактором риска возникновения СРК [5, 23], когда СРК развивается *de novo* после острых кишечных бактериальных, вирусных и паразитарных инфекций [24]. Совсем недавно была применена современная технология секвенирования для изучения микробиоты фекалий толстой кишки при СРК в целом и взаимосвязи между различными клиническими и демографическими параметрами и исследуемой микробиотой. Хотя данные остаются ограниченными и не всегда последовательными, очевидно, что у пациентов с СРК кишечная микробиота отличается от таковой у здоровых людей [25]. Появились некоторые общие закономерности: пристеночная и просветная микробиота ободочной кишки различна при СРК [25], а просветная микробиота может не только прогнозировать степень тяжести заболевания [26], но и определяет чувствительность к низко ферментируемым олигосахаридам, дисахаридам, моносахаридам и полиолам (FODMAP-диета) [27].

Бактерии тонкой кишки также могут играть роль: были представлены доказательства, связывающие избыточный бактериальный рост в тонкой кишке (SIBO) с СРК [28, 29]. Какова бы ни была роль SIBO при СРК, в целом очевидно, что SIBO может вызывать симптомы, характерные для СРК. Также могут быть задействованы другие роли нарушенного микробиома или аберрантного ответа хозяина на микробиом, относящиеся к СРК, – генерация внутрипросветных молекул с биологическим воздействием на функцию кишечника, нарушение барьерной функции кишечника, активация иммунитета и, конечно, связь с центральной нервной системой. Каждое из этих явлений было продемонстрировано в той или иной популяции

СРК и, безусловно, может быть связано с генезом симптоматики СРК [30].

Важность эффективного лечения СРК очевидна. Тем не менее современные варианты лекарств, включая спазмолитики, антидиарейные, рифаксимин, антидепрессанты, слабительные и прокинетики, не обладают идеальной эффективностью и имеют побочные эффекты [31]. Пробиотики, определяемые как живые микроорганизмы, могут изменять кишечную флору и регулировать функции кишечника, такие как снижение висцеральной гиперчувствительности [32], улучшение барьерной функции слизистой оболочки, модулировать иммунитет и хроническое воспаление [33, 34], влиять на центральную нервную систему [10], воздействовать на моторику желудочно-кишечного тракта [35, 36] и т. п. Согласно данным многочисленных клинических испытаний различных пробиотических протоколов, исследователи утверждают, что конкретные штаммы могут облегчать желудочно-кишечные симптомы и рекомендуют пробиотики для пациентов с СРК из-за их безопасности и потенциальной пользы [37–39].

Наиболее клинически обоснованное доказательство роли кишечных бактерий в СРК происходит из клинических испытаний, связанных с двумя вмешательствами, которые модулируют микробиом, антибиотики и пробиотики, при СРК. Как именно эти вмешательства достигают нужного эффекта, не до конца ясно; для пробиотиков, в частности, было продемонстрировано влияние на передачу сигналов из кишечника и моторики, висцеральные ощущения, кишечный барьер и слизистые и системные воспалительные реакции на различных моделях на животных, и любой из этих эффектов или их комбинация могут иметь значение [40].

BIFIDOBACTERIUM LONGUM SUBSP. LONGUM 35624 В ЛЕЧЕНИИ СРК

Хотя полки наших аптек и супермаркетов стонут под тяжестью продуктов, которые обладают пробиотическими свойствами – по определению это означает, что они приносят пользу для здоровья [41], на самом деле, очень немногие из них могут подтвердить такие заявления высококачественными клиническими данными. Многие даже не соответствуют основным стандартам контроля качества. Благодаря прогрессу в технологии теперь можно охарактеризовать предполагаемый пробиотик, определив его геном, и, таким образом, начать прогнозировать его механизмы воздействия на организм человека. Правильность этого подхода подтверждается работами по изучению *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624 [42], пробиотика, широко используемого в лечении симптомов СРК. При описании полного генома этой бактерии исследователи идентифицировали конкретный кластер генов, который кодировал механизм, необходимый для синтеза экзополисахаридной (EPS) оболочки, которая имеет противовоспалительную активность [43, 44]. Другим фундаментальным компонентом нынешнего определения пробиотика является

то, что это живой организм [45] и он выживает при транзите через желудочно-кишечный тракт [46]. После прекращения приема пробиотика через несколько недель его уже нельзя будет найти в кале; таким образом, для продолжения воздействия требуется достаточно длительное потребление *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624 [47].

Ранее 35624 штамм был описан как *B. longum subsp. infantis* согласно самой современной информации, доступной в то время для классификации подвидов *Bifidobacteria*. Тем не менее после полного секвенирования бактериального генома и использования его основного генома для филогенетического описания таксона стало понятно, что эта бактерия должна быть переведена в категорию *B. longum subsp. longum* 35624. Очевидно, что реклассификация штамма не влияет на специфические для штамма полезные эффекты, ранее описанные для *B. infantis* 35624 [42]. И сегодня можно встретить работы и пробиотические продукты, в которых *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624 называется *B. infantis* 35624 или *B. longum subsp. infantis* 35624. Ниже по тексту будут представлены те названия *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624, которые указывали авторы публикаций.

Включая более свежие данные в своем современном метаанализе, Y. Zhang et al. обнаружили, что пробиотические препараты, содержащие один пробиотический штамм, были эффективными в улучшении симптомов и качества жизни [48]. В систематическом обзоре D.M. Brenner et al. пришли к выводу, что *B. infantis* 35624 превосходит другие изученные до того времени штаммы, которые также были подвергнуты клиническим испытаниям [49].

Результаты трех рандомизированных контролируемых исследований *B. infantis* 35624 показали, что некоторые исходные симптомы СРК улучшились после 4- или 8-недельного курса ежедневной терапии *B. infantis* 35624 [50–52]. *B. infantis* 35624 в целом хорошо переносился пациентами с СРК. Чаще о нежелательных явлениях сообщали пациенты, получавшие плацебо (38%), по сравнению с 33 и 32% пациентами с СРК или здоровыми лицами, получавшими *B. infantis* 35624, соответственно [50].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с диапазоном доз *B. infantis* 35624, вводимых один раз в день (диапазон от 1×10^6 до 1×10^{10} КОЕ) в течение 4 нед., женщины с СРК ($n = 362$), которые получали *B. infantis* 35624 1×10^8 КОЕ ($n = 90$), испытывали значительное улучшение по сравнению с исходным уровнем боли/дискомфорта в животе после 4 нед. лечения ($p = 0,02$). Самочувствие пациенток, которые получали *B. infantis* 35624 1×10^8 КОЕ, значительно улучшилось по сравнению с исходным уровнем при вздутии живота/растяжении, ощущении неполной дефекации, метеоризме, напряжении по сравнению с плацебо [51]. В другом исследовании у пациентов с СРК, случайным образом выбранных для получения солодового напитка один раз в день, содержащего *B. infantis*

35624 (1×10^{10} КОЕ), уменьшались комплексные показатели симптомов боли/дискомфорта, вздутие живота и затрудненная дефекация в течение 8-недельного курса лечения по сравнению с пациентами, которым назначался прием напитка, содержащего либо *Lactobacillus salivarius* UCC4331, либо плацебо (т. е. только напиток солодового молока) [52]. В начале и в конце 8-недельного периода у всех пациентов определяли концентрации в плазме интерлейкина-10 (IL-10) и интерлейкина-12 (IL-12). IL-10 является цитокином, ответственным за противовоспалительные реакции у людей; а IL-12 – стимулирующим белком, связанным с иммунной системой, который стимулирует к росту и дифференцировке Т-клетки, отвечающие за иммунную функцию у людей. Таким образом, высокие концентрации IL-12 способствуют гиперактивации иммунной системы. L. O'Mahony et al. использовали соотношение IL-10/IL-12 для измерения воспалительного ответа в желудочно-кишечном тракте. Преобладание IL-10 по сравнению с IL-12 предполагает отсутствие или минимальное воспаление кишечника и, следовательно, более здоровую пищеварительную систему. Увеличение IL-12 по сравнению с IL-10 свидетельствует о более сильном воспалении в кишечнике, что делает кишечник проницаемым для патогенных токсинов. Патогенные микроорганизмы, которые используют скомпрометированный защитный барьер, например проницаемый кишечник, считаются оппортунистическими патогенами. В конечном итоге это приводит к гиперактивности иммунной системы, повышая вероятность развития аутоиммунных заболеваний. *Clostridium difficile* является известным условно-патогенным кишечным патогеном, который обычно вытесняет здоровую кишечную микробиоту, когда хозяину вводят антибиотики. Результаты этого эксперимента, проведенного L. O'Mahony et al., достаточно убедительны. *B. longum* 35624 оказался гораздо более полезным для здоровья пищеварительной системы, чем другой протестированный кишечный микроб (*L. salivarius*), как в отношении симптомов СРК, так и в отношении воспаления слизистой оболочки кишечника. *B. longum* 35624 уменьшал желудочно-кишечное воспаление у субъектов с СРК до сходных уровней цитокинов здоровых людей. Соотношение IL-10/IL-12 в другой группе лечения, учитывая *L. salivarius*, уменьшилось, но разница была не больше, чем погрешность [52]. Все результаты в совокупности указывают на более высокое качество жизни и уменьшение воспаления желудочно-кишечного тракта у людей с кишечной микробиотой, которая включает *B. longum*. Введение *B. longum* 35624 привело к возврату аномальных уровней цитокинов у субъектов с СРК к уровням цитокинов, наблюдаемым у здоровых людей. Это исследование показывает, что диеты и пробиотики, богатые *B. longum* 35624, способны улучшить жизнь пациентов, страдающих от ежедневного дискомфорта при СРК, и, возможно, принесет пользу еще пациентам, страдающим хроническими аутоиммунными заболеваниями.

Недавние исследования показали, что *B. longum* 35624 оказывает благотворное влияние на иммунный ответ

путем индукции регуляторных Т-клеток у человека как в кишечнике, так и за его пределами [53–55]. Ранее сообщалось, что добавление *B. longum* 35624 в течение шести-восьми недель увеличивает секрецию Т-клеток периферической крови здоровых людей, а также снижает системную циркуляцию провоспалительных биомаркеров TNF- α и IL-6 у клинических пациентов с диагнозом «синдром хронической усталости» [56].

D. Groeger et al. продемонстрировали, что пероральное введение *B. infantis* 35624 модулирует цитокиновую среду как при желудочно-кишечных, так и системных воспалительных расстройствах. *B. infantis* 35624 значительно снижал уровни СРБ в плазме во всех группах пациентов, TNF- α в плазме при системных заболеваниях, псориазе и синдроме хронической усталости, в то время как статистически значимые тенденции к снижению уровней IL-6 наблюдались у пациентов с синдромом хронической усталости и язвенным колитом. Кроме того, *B. infantis* 35624 изменял ответы на воспалительные стимулы в культурах *ex vivo* у здоровых добровольцев [53].

Здоровая пищеварительная и иммунная система – не единственные преимущества, которые *B. longum* 35624 дает людям. Следует отметить, что *B. longum* 35624 могут продуцировать нейроактивные соединения [57]. Из них серотонин представляет особый интерес, учитывая биопсию доказательств дефектов передачи сигналов серотонина в кишечнике у пациентов с СРК [58], а также доказательства того, что *B. infantis* 35624 может увеличить плазменную концентрацию триптофана, предшественника серотонина [59]. Метаанализ R. Rahimi et al. позволяет предположить, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина не всегда значительно улучшают симптомы СРК [60], серотонин, доставляемый локально бактериями [61], может быть более эффективным.

Глобальные практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации «Пробиотики и пребиотики», обновленные в 2017 г., включили штамм *Bifidobacterium infantis* (Longum) 35624 в дозе 10^8 КОЕ, прием один раз в день, при СРК. Уровень доказательности этой рекомендации – 2 [62].

Сегодня этот штамм можно использовать в лечении пациентов в России. Он представлен как БАД под названием Симбиозис *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624 в дозировке $> 10^9$. Пробиотик *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624 рекомендуют принимать при: дисбактериозе кишечника; болезни Крона; ЯК (язвенном колите); СРК; микроскопических колитах; запорах; диарее; кишечной колике; вздутии и повышенном газообразовании (метеоризме). Также *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624 используют после антибиотикотерапии и применения цитостатических и иммуносупрессивных препаратов. Курс приема обычно составляет 4 нед., при необходимости его можно пролонгировать.

Автор статьи имеет опыт применения БАД *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624 у пациентов с СРК. Данный пробиотик рекомендуется к приему в составе

комбинированной терапии при варианте СРК с диареей после деконтаминации кишечника, при хорошем эффекте прием БАД *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624 рекомендуется продлить.

Клинический пример

Пациент К., 42 года, страдает СРК с диареей в течение 3 лет после тяжелого психологического стресса. Обострения частые, связаны со стрессами или с погрешностями в диете. Настоящее обострение в течение нескольких недель, беспокоит частый кашицеобразный стул до 5–7 раз в день, боли в животе, уменьшаются после дефекации, вздутие живота, страх дефекации (даже когда нет позывов), принимает лоперамид с незначительным эффектом. Данные лабораторных и инструментальных исследований в пределах возрастной нормы. По дыхательному водородному тесту с лактулозой – контаминация тонкой кишки сахаролитической флорой, ускоренный пассаж по тонкой кишке. Назначено лечение в соответствии с IV Римским консенсусом [7] – рифаксимин 400 мг х 2 раза в день в течение 2 нед., мебеверин 135 мг х 3 раза в день до 30 дней, флувоксамин 50 мг на ночь до 6 мес. и БАД *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624 по 1 капсуле в день до 3 мес. Через две недели на повторном приеме жалоб не предъявляет, следующий визит назначен через 3 мес. Пациент К., 42 года, в течение 3 мес. принимал БАД *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624 и антидепрессант флувоксамин в минимальной дозе. На фоне этого лечения он отмечает нормализацию стула, исчез страх дефекации, нет абдоминальных симптомов, качество жизни значительно улучшилось. Рекомендовано продолжить прием флувоксамина и БАД *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624 еще в течение 3 мес. Была достигнута стойкая длительная ремиссия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624, запатентованные непатогенные бактерии человеческого происхождения с клиническими преимуществами, доступны в качестве пробиотической пищевой добавки (БАД *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624 (Европа и другие страны за пределами Северной Америки) и Align® (Северная Америка). Эта биологически активная добавка содержит 1×10^9 колониеобразующих единиц *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624, что обеспечивает клинически эффективный уровень этих полезных бактерий. Различные составы для взрослых и детей удобны для приема (т. е. одна порция один раз в день) и не требуют охлаждения. Пищевая добавка *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624 помогает поддерживать здоровый пищеварительный тракт. Она также уменьшает воспаление в желудочно-кишечном тракте и продемонстрировала положительные результаты в отношении уменьшения абдоминальных симптомов (например, боль/дискомфорт в животе и вздутие живота), связанных с синдромом

раздраженного кишечника и другими состояниями. В различных исследованиях выявлены положительные влияния на иммунную систему и нейротрансмиттерные отношения кишечника с головным мозгом. Профиль переносимости БАД *Bifidobacterium longum subsp. longum* 35624 аналогичен таковому у плацебо. Продукт *Bifidobacterium*

longum subsp. longum 35624 имеет большую лечебную и профилактическую перспективу при различных заболеваниях.



Поступила / Received 19.08.2020
Поступила после рецензирования / Revised 14.09.2020
Принята в печать / Accepted 15.09.2020

Список литературы / References

- Choung R.S., Locke G.R. Epidemiology of IBS. *Gastroenterol Clin North Am.* 2011;40(1):1–10. doi: 10.1016/j.gtc.2010.12.006.
- Clarke G., Quigley E.M., Cryan J.F., Dinan T.G. Irritable bowel syndrome: towards biomarker identification. *Trends Mol Med.* 2009;15(10):478–489. doi: 10.1016/j.molmed.2009.08.001.
- Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D., Houghton L.A., Mearin F., Spiller R.C. Functional bowel disorders. *Gastroenterology.* 2006;130(5):1480–1491. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.061.
- Quigley E.M., Abdel-Hamid H., Barbara G., Bhatia S.J., Boeckxstaens G., De Giorgio R. et al. A global perspective on irritable bowel syndrome: a consensus statement of the World Gastroenterology Organisation Summit Task Force on irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(5):356–366. doi: 10.1097/MCG.0b013e318247157c.
- Quigley E.M. Bugs on the brain; brain in the gut – seeking explanations for common gastrointestinal symptoms. *Ir J Med Sci.* 2013;182(1):1–6. doi: 10.1007/s11845-012-0865-y.
- Lovell R.M., Ford A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(7):712–721. doi: 10.1016/j.cgh.2012.02.029.
- Sperber A.D., Drossman D.A., Quigley E.M. The global perspective on irritable bowel syndrome: A Rome Foundation-World Gastroenterology Organization symposium. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(11):1602–1609. doi: 10.1038/ajg.2012.106.
- Sperber A.D., Videtlock E.J., Chang L. Irritable Bowel Syndrome. In: Podolsky D.K., Camilleri M., Fitz J.G., Kallou A.N., Shanahan F., Wang T.C. (eds.). *Yamada's Textbook of Gastroenterology.* 6th ed. USA: John Wiley & Sons Ltd.; 2016, pp. 1495–1521.
- Mearin F., Lacy B.E., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology.* 2016;S0016-5085(16)00222-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
- Quigley E.M. The Gut-Brain Axis and the Microbiome: Clues to Pathophysiology and Opportunities for Novel Management Strategies in Irritable Bowel Syndrome (IBS). *J Clin Med.* 2018;7(1):6. doi: 10.3390/jcm7010006.
- Banks W.A. Evidence for a cholecystokinin gut-brain axis with modulation by bombesin. *Peptides.* 1980;1(4):347–351. doi: 10.1016/0196-9781(80)90013-3.
- Meguid M.M., Yang Z.J., Gleason J.R. The gut-brain brain-gut axis in anorexia: Toward an understanding of food intake regulation. *Nutrition.* 1996;12(1S):57–62. doi: 10.1016/0899-9007(95)00083-6.
- Omran Y., Aziz Q. The brain-gut axis in health and disease. *Adv Exp Med Biol.* 2014;817:135–153. doi: 10.1007/978-1-4939-0897-4_6.
- Rapps N., van Oudenhove L., Enck P., Aziz Q. Brain imaging of visceral functions in healthy volunteers and IBS patients. *J Psychosom Res.* 2008;64(6):599–604. doi: 10.1016/j.jpsychores.2008.02.018.
- Mayer E.A., Tillisch K. The brain-gut axis in abdominal pain syndromes. *Annu Rev Med.* 2011;62:381–396. doi: 10.1146/annurev-med-012309-103958.
- Mayer E.A., Gupta A., Kilpatrick L.A., Hong J.Y. Imaging brain mechanisms in chronic visceral pain. *Pain.* 2015;156(1 Suppl):50–63. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000106.
- Guarner F., Malagelada J.R. Gut flora in health and disease. *Lancet.* 2003;361(9356):512–519. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12489-0.
- Codling C., O'Mahony L., Shanahan F., Quigley E.M., Marchesi J.R. A molecular analysis of fecal and mucosal bacterial communities in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 2010;55(2):392–397. doi: 10.1007/s10620-009-0934-x.
- Jeffery I.B., Quigley E.M., Öhman L., Simrén M., O'Toole P.W. The microbiota link to irritable bowel syndrome: an emerging story. *Gut Microbes.* 2012;3(6):572–576. doi: 10.4161/gmic.21772.
- Quigley E.M. Therapies aimed at the gut microbiota and inflammation: antibiotics, prebiotics, probiotics, synbiotics, anti-inflammatory therapies. *Gastroenterol Clin North Am.* 2011;40(1):207–222. doi: 10.1016/j.gtc.2010.12.009.
- Yarandi S.S., Peterson D.A., Treisman G.J., Moran T.H., Pasricha P.J. Modulatory effects of gut microbiota on the central nervous system: How the gut could play a role in neuropsychiatric health and disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016;22(2):201–212. doi: 10.5056/jnm15146.
- Quigley E.M. Microbiota-Brain-Gut Axis and Neurodegenerative Diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(12):94. doi: 10.1007/s11910-017-0802-6.
- De Palma G., Collins S.M., Bercik P., Verdu E.F. The microbiota-gut-brain axis in gastrointestinal disorders: Stressed bugs, stressed brain, or both? *J Physiol.* 2014;592(14):2989–2997. doi: 10.1113/jphysiol.2014.273995.
- Klem F., Wadhwa A., Prokop L.J., Sundt W.J., Farrugia G., Camilleri M. et al. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome After Infectious Enteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2017;152(5):1042–1054. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.039.
- Liu H.N., Wu H., Chen Y.Z., Chen Y.J., Shen X.Z., Liu T.T. Altered molecular signature of intestinal microbiota in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2017;49(4):331–337. doi: 10.1016/j.dld.2017.01.142.
- Tap J., Derrien M., Törnblom H., Brazeilles R., Cools-Portier S., Doré J. et al. Identification of an Intestinal Microbiota Signature Associated With Severity of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology.* 2017;152(1):111–123. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.049.
- Bennet S.M.P., Böhn L., Störsrud S., Liljebo T., Collin L., Lindfors P. et al. Multivariate modelling of faecal bacterial profiles of patients with IBS predicts responsiveness to a diet low in FODMAPs. *Gut.* 2018;67(5):872–881. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313128.
- Ford A.C., Spiegel B.M., Talley N.J., Moayyedi P. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(12):1279–1286. doi: 10.1016/j.cgh.2009.06.031.
- Ghoshal U.C., Gwee K.A. Post-infectious IBS, tropical sprue and small intestinal bacterial overgrowth: The missing link. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(7):435–441. doi: 10.1038/nrgastro.2017.37.
- Barbara G., Feinle-Bisset C., Ghoshal U.C., Quigley E.M., Santos J., Vanner S. et al. The Intestinal Microenvironment and Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology.* 2016;S0016-5085(16):00219–5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.028.
- Wu J.C. Complementary and alternative medicine modalities for the treatment of irritable bowel syndrome: facts or myths? *Gastroenterol Hepatol.* 2010;6(11):705–711. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3033541>.
- Rousseaux C., Thuru X., Gelot A., Barnich N., Neut C., Dubuquoy L. et al. Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med.* 2007;13(1):35–37. doi: 10.1038/nm1521.
- Mangell P., Nejdfor P., Wang M., Ahrné S., Weström B., Thorlacius H., Jeppsson B. Lactobacillus plantarum 299 v inhibits Escherichia coli-induced intestinal permeability. *Dig Dis Sci.* 2002;47(3):511–516. doi: 10.1023/a:1017947531536.
- Rachmilewitz D., Katakura K., Karmeli F., Hayashi T., Reinus C., Rudensky B. et al. Toll-like receptor 9 signaling mediates the anti-inflammatory effects of probiotics in murine experimental colitis. *Gastroenterology.* 2004;126(2):520–528. doi: 10.1053/j.gastro.2003.11.019.
- Quigley E.M. Microflora modulation of motility. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011;17(2):140–147. doi: 10.5056/jnm.2011.17.2.140.
- Butel M.J. Probiotics, gut microbiota and health. *Med Mal Infect.* 2014;44(1):1–8. doi: 10.1016/j.medmal.2013.10.002.
- Song K.H., Jung H.K., Kim H.J., Koo H.S., Kwon Y.H., Shin H.D. et al. Clinical Practice Guidelines for Irritable Bowel Syndrome in Korea, 2017 Revised Edition. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018;24(2):197–215. doi: 10.5056/jnm17145.
- Hungin A.P.S., Mitchell C.R., Whorwell P., Mulligan C., Cole O., Agréus L. et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal

- nal symptoms – an updated evidence-based international consensus. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(8):1054–1070. doi: 10.1111/apt.14539.
39. Liang D., Longgui N., Guoqiang Xu. Efficacy of different probiotic protocols in irritable bowel syndrome A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(27):e16068. doi: 10.1097/MD.00000000000016068.
 40. Quigley E.M. Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: The Science and the Evidence. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49 S1:S60–S64. doi: 10.1097/MCG.0000000000000348.
 41. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B. et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(8):506–514. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
 42. Altmann F., Kosma P., O'Callaghan A., Leahy S., Bottacini F., Molloy E. et al. Genome analysis and characterisation of the exopolysaccharide produced by *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* 35624. *PLoS One.* 2016;11(9):e0162983. doi: 10.1371/journal.pone.0162983.
 43. Schiavi E., Gleinser M., Molloy E., Groeger D., Frei R., Ferstl R. et al. The surface-associated exopolysaccharide of *Bifidobacterium longum* 35624 plays an essential role in dampening host proinflammatory responses and repressing local TH17 responses. *Appl Environ Microbiol.* 2016;82(24):7185–7196. doi: 10.1128/AEM.02238-16.
 44. Giron F., Quigley E.M. Pharmabiotic Manipulation of the Microbiota in Gastrointestinal Disorders: A Clinical Perspective. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018;24(3):355–366. doi: 10.5056/jnm18004.
 45. Dunne C., O'Mahony L., Murphy L., Thornton G., Morrissey D., O'Halloran S. et al. In vitro selection criteria for probiotic bacteria of human origin: correlation with in vivo findings. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(2S):386s–392s. doi: 10.1093/ajcn/73.2.386s.
 46. Charbonneau D., Gibb R.D., Quigley E.M. Fecal excretion of *Bifidobacterium infantis* 35624 and changes in fecal microbiota after eight weeks of oral supplementation with encapsulated probiotic. *Gut Microbes.* 2013;4(3):201–211. doi: 10.4161/gmic.24196.
 47. Collins J.K., Dunne C., Murphy L., Morrissey D., O'Mahony L., O'Sullivan E. et al. A Randomised controlled trial of a probiotic *Lactobacillus* strain in healthy adults: assessment of its delivery, transit and influence on microbial flora and enteric immunity. *Microb Ecol Health Dis.* 2002;14(2):81–89. doi: 10.1080/08910600260081720.
 48. Zhang Y., Li L., Guo C., Mu D., Feng B., Zuo X., Li Y. Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2016;16(1):62. doi: 10.1186/s12876-016-0470-z.
 49. Brenner D.M., Moeller M.J., Chey W.D., Schoenfeld P.S. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(4):1033–1049. doi: 10.1038/ajg.2009.25.
 50. Yuan F., Ni H., Asche C.V., Kim M., Walayat S., Ren J. Efficacy of *Bifidobacterium infantis* 35624 in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(7):1191–1197. doi: 10.1080/03007995.2017.1292230.
 51. Whorwell P.J., Altringer L., Morel J., Bond Y., Charbonneau D., O'Mahony L. et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(7):1581–1590. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00734.x.
 52. O'Mahony L., McCarthy J., Kelly P., Hurley G., Luo F., Chen K. et al. *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology.* 2005;128(3):541–551. doi: 10.1053/j.gastro.2004.11.050.
 53. Groeger D., O'Mahony L., Murphy E.F., Bourke J.F., Dinan T.G., Kiely B. et al. *Bifidobacterium infantis* 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes.* 2013;4(4):325–339. doi: 10.4161/gmic.25487.
 54. Konieczna P., Akdis C., Quigley E., Shanahan F., O'Mahony L. Portrait of an immunoregulatory *bifidobacterium*. *Gut Microbes.* 2012;3(3):261–266. doi: 10.4161/gmic.20358.
 55. McKernan D.P., Fitzgerald P., Dinan T.G., Cryan J.F. The probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 displays visceral antinociceptive effects in the rat. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22(9):1029–35. doi: 10.1111/j.1365-2982.2010.01520.x.
 56. Groeger D., Groeger D., Ziegler M., Frei R., Ferstl R., Shanahan F. et al. *Bifidobacterium infantis* 35624 administration induces Foxp3 T regulatory cells in human peripheral blood: Potential role for myeloid and plasmacytoid dendritic cells. *Gut.* 2012;61(3):354–366. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300936.
 57. Wall R., Cryan J.F., Ross R.P., Fitzgerald G.F., Dinan T.G., Stanton C. Bacterial neuroactive compounds produced by psychobiotics. *Adv Exp Med Biology.* 2014;817:221–239. doi: 10.1007/978-1-4939-0897-4_10.
 58. Coates M.D., Mahoney C.R., Linden D.R., Chen J., Blaszyk H., Crowell M.D. et al. Molecular defects in mucosal serotonin content and decreased serotonin reuptake transporter in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2004;126(7):1657–1664. doi: 10.1053/j.gastro.2004.03.013.
 59. Desbonnet L., Garrett L., Clarke G., Bienenstock J., Dinan T.G. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: an assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res.* 2008;43(2):164–174. doi: 10.1016/j.jpsy- chires.2008.03.009.
 60. Rahimi R., Nikfar S., Abdollahi M. Selective serotonin reuptake inhibitors for the management of irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Med Sci.* 2008;4(1):71–76.
 61. Yano J.M., Yu K., Donaldson G.P., Shastri G.G., Ann P., Ma L. et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell.* 2015;161(2):264–276. doi: 10.1016/j.cell.2015.02.047.
 62. Guarner F., Sanders M.E., Eliakim R., Fedorak R., Gangl A., Garisch J. et al. Probiotics and prebiotics. 2017. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-russian-2017.pdf>.

Информация об авторе:

Плотникова Екатерина Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, постдипломной подготовки врачей и сестринского дела, руководитель курса клинической гастроэнтерологии, Кемеровский государственный медицинский университет; 650022, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; e-mail: eka-pl@rambler.ru

Information about the author:

Ekaterina Yu. Plotnikova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Postgraduate training of doctors and nursing, Head of the Clinical Gastroenterology Course, Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; e-mail: eka-pl@rambler.ru

Роль Т-регуляторных клеток в аутоиммунном тиреоидите

С.И. Жукова¹, ORCID: 0000-0002-4123-8213, e-mail: szhukova06@gmail.com

И.Д. Каннер¹, ORCID: 0000-0003-4632-0547, e-mail: dwilya4@mail.ru

Т.М. Мамонтова¹, ORCID: 0000-0001-5922-0807, e-mail: tatianamamontova@inbox.ru

Е.М. Шеломенцева¹, ORCID: 0000-0002-9675-3693, e-mail: emshelomentseva@gmail.com

М.Л. Максимов², ORCID: 0000-0002-8979-8084, e-mail: maksim_maksimov@mail.ru

¹ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1

² Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11

Резюме

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) является органоспецифическим аутоиммунным заболеванием, обусловленным активацией CD4⁺-аутореактивных Т-клеток. Т-регуляторные клетки (Трег) – популяция Т-клеток, которые играют центральную роль в иммунологической толерантности путем супрессии аутореактивных клеток. CD4⁺-Трег делятся на тимические (tТрег) и периферические (pТрег). tТрег осуществляют свои функции путем цитокин-независимых механизмов, pТрег – за счет IL-10, TGF-β и IL-35. Трег выполняют защитную функцию по отношению к АИТ. Исследования уровня Трег при АИТ показывают различные результаты, в большинстве случаев уровень Трег повышен, при этом нарушена их функция. На функцию Трег при АИТ оказывает влияние множество факторов, например уровень тиреоглобулина, витамина D и др. Кроме уровня непосредственно Трег, при АИТ большое значение имеет соотношение Th17/Трег. Активация Трег и изменение соотношения Th17/Трег могут быть использованы при лечении АИТ.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания щитовидной железы, аутоиммунный тиреоидит, Трег, pТрег, tТрег, Th17/Трег, FOXP3

Для цитирования: Жукова С.И., Каннер И.Д., Мамонтова Т.М., Шеломенцева Е.М., Максимов М.Л. Роль Т-регуляторных клеток в аутоиммунном тиреоидите. *Медицинский совет*. 2020;(21):152–159. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-152-159.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of regulatory T cells in autoimmune thyroiditis

Sofiya I. Zhukova¹, ORCID: 0000-0002-4123-8213, e-mail: szhukova06@gmail.com

Ilia D. Kanner¹, ORCID: 0000-0003-4632-0547, e-mail: dwilya4@mail.ru

Tatiana M. Mamontova¹, ORCID: 0000-0001-5922-0807, e-mail: tatianamamontova@inbox.ru

Ekaterina M. Shelomentseva¹, ORCID: 0000-0002-9675-3693, e-mail: emshelomentseva@gmail.com

Maxim L. Maximov², ORCID: 0000-0002-8979-8084, e-mail: maksim_maksimov@mail.ru

¹ Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia

² Kazan State Medical Academy; 36, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

Autoimmune thyroiditis is an organ-specific autoimmune disease caused by the activation of self-reactive CD4⁺ T cells. Regulatory T (Treg) cells are a population of T cells that play a central role in immunological tolerance by suppressing self-reactive cells. CD4⁺ Tregs are divided into thymic (tTreg) and peripheral (pTreg). tTregs perform their functions through cytokine-independent mechanisms, pTregs – through IL-10, TGF-β and IL-35. Tregs perform a protective function against AIT. Studies of Treg level in AIT show different results, in most cases Treg level is increased, and their function is impaired. Treg function in AIT is affected by many factors, such as the level of thyroglobulin, vitamin D etc. Apart from the Treg level itself, the Th17/Treg ratio is also crucial in AIT. Activation of Tregs and modification of the Th17/Treg ratio can be used in AIT treatment.

Keywords: autoimmune thyroid disease, autoimmune thyroiditis, Treg, pTreg, tTreg, Th17/Treg, FOXP3

For citation: Zhukova S.I., Kanner I.D., Mamontova T.M., Shelomentseva E.M., Maximov M.L. The role of regulatory T cells in autoimmune thyroiditis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):152–159. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-152-159.

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

ВВЕДЕНИЕ

Аутоиммунность – это нарушение иммунологической аутоотолерантности. Выделяют органоспецифическую и системную аутоиммунность. Первая характеризуется атакой, опосредованной Т-клетками или антителами, на конкретный орган, вторая представляет собой неконтролируемый иммунный ответ на аутоантигены во всем организме [1]. В здоровом организме центральная и периферическая толерантность способствует устранению аутореактивных Т- и В-клеток. Находясь в тимусе или костном мозге, Т- и В-клетки, соответственно, проходят проверку для определения их аутореактивности, процесс удаления аутореактивных клеток в этих органах представляет собой центральную толерантность. Основным механизм центральной толерантности – негативная селекция, которая заключается в устранении развивающихся Т- и В-клеток при условии, что их рецепторы (TCR и BCR соответственно) связываются с аутоантигеном с высокой аффинностью. Т- и В-клетки, связывающиеся с аутоантигеном с низкой аффинностью, покидают тимус и костный мозг соответственно [2, 3]. Дальнейшие механизмы включают в себя периферическую толерантность, в т. ч. анергию, а также работу Т- и В-регуляторных клеток [4, 5].

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы представляют собой группу заболеваний, включающую первичную микседему, тиреоидит Хашимото (аутоиммунный тиреоидит), болезнь Грейвса и эндокринную офтальмопатию, которые характеризуются иммунной реактивностью к тиреоидным аутоантигенам. Тиреоидит Хашимото, или аутоиммунный тиреоидит (АИТ), характеризуется клеточным аутоиммунным ответом со значительной инфильтрацией клеток воспаления, что приводит к разрушению тиреоидных фолликулов и формированию герминативных центров. АИТ – наиболее частая причина гипотиреоза [6, 7]. У детей и подростков наиболее частой формой АИТ является хронический АИТ [8]. Он характеризуется активацией аутореактивных CD4⁺-Т-лимфоцитов, интенсивной инфильтрацией щитовидной железы Т-клетками, а также прогрессирующим разрушением тиреоцитов [9].

При АИТ также наблюдается продукция аутоантител и пролиферативный ответ Т-клеток на тиреоидные аутоантигены. Главным аутоантигеном является тиреоглобулин [10]. Циркулирующий тиреоглобулин выделяется в кровь вместе с тироксином (тетрайодтиронином) как побочный продукт его синтеза [11]. Также аутоантигеном может быть тиреоидная пероксидаза, что наблюдается у большого количества пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы [12].

Взаимодействие между клетками тиреоидных фолликулов, антиген-представляющими клетками и аутореактивными Т- и В-клетками отвечает за развитие аутоиммунных заболеваний щитовидной железы [7].

Часто при АИТ у пациентов также наблюдается потеря слуха, которую связывают с вторичным иммуноопосредованным заболеванием внутреннего уха. Внутреннее ухо имеет схожие клеточные рецепторы с щитовидной железой, поэтому аутоантитела, продуцируемые организмом при АИТ, могут поражать и слух [13].

РАЗВИТИЕ И СУБПОПУЛЯЦИИ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК

Т-регуляторные клетки (Treg) – популяция CD4⁺CD25⁺-Т-клеток, которые играют центральную роль в формировании иммунологической толерантности посредством снижения уровня воспалительного ответа против аутоантигенов и составляют примерно 5–10% от всех CD4⁺-клеток [14, 15]. Кроме CD4⁺-Treg существуют также CD8⁺ и NK Treg. CD4⁺-Treg делятся на тимические (tTreg) и периферические (pTreg) (рис. 1) [16].

tTreg (CD4⁺CD25⁺CTLA-4⁺GITR⁺FOXP3⁺) развиваются в тимусе и мигрируют на периферию [17]. Дифференцировка по типу tTreg обусловлена наличием TCR средней аутореактивности, данный процесс известен как селекция агонистов [18]. Для активации tTreg необходим IL-2 [19].

pTreg дифференцируются из эффекторных Т-клеток (Teff) (CD4⁺CD25⁻). Они идентифицируются благодаря своей способности секретировать IL-10 и TGF-β [17, 20]. Существует мнение, что pTreg не гетерогенная популяция, а две субпопуляции, названные Tr1 и Th3, различающиеся секретируемыми цитокинами. Tr1 преимущественно секретирует IL-10, а Th3 – TGF-β [21]. Конвертация Teff в pTreg происходит после распознавания антигена и при участии CTLA-4, TGF-β или IL-10, а также после стимуляции через CD46 [17, 22, 23].

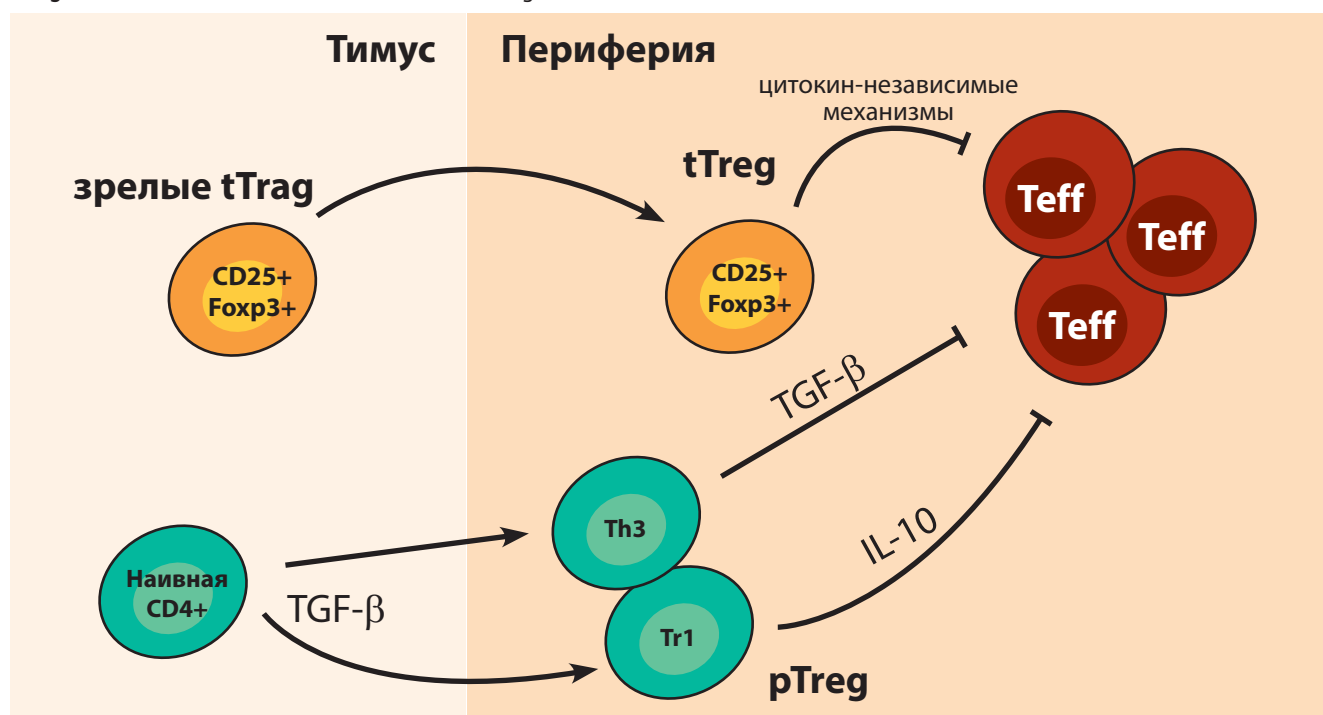
Недавно была выделена новая группа Treg, которая получила название «фолликулярные регуляторные Т-клетки» (T follicular regulatory cells – Tfr). Они имеют схожие фенотипические характеристики с Treg и с фолликулярными хелперными Т-клетками (T follicular helper cells – Tfh). Tfh являются CD4⁺-Т-клетками, которые можно обнаружить на периферии В-клеточных фолликулов [24].

ФУНКЦИИ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК

Treg способны подавлять иммунный ответ против экзогенных антигенов до того, как они могут стать опасны для организма. Эти клетки оказывают регуляторное воздействие на CD4⁺- и CD8⁺-Т-клетки, В-клетки и дендритные клетки, при этом субпопуляции Treg различаются механизмами действия [25].

Поскольку tTreg развиваются в тимусе, они могут быть специфичны для аутоантигенов, что позволяет им подавлять активность аутореактивных Т- и В-клеток с помощью механизмов, опосредованных контактами между клетками [26]. Также tTreg могут элиминировать свободный IL-2, что приводит к апоптозу или деактивации, поскольку IL-2 необходим для их роста и выживания, но в целом tTreg осуществляют свои функции путем цитокин-независимых механизмов [17, 27].

● **Рисунок 1.** Классификация и дифференцировка Treg
 ● **Figure 1.** Classification and differentiation of Treg



pTreg также играют важную роль в возникновении иммунологической толерантности. Они способны прямо и косвенно влиять на продукцию цитокинов CD4⁺-Т-клетками за счет IL-10, TGF-β и IL-35 [17, 28], которые ингибируют антиген-специфичные Т-клеточные ответы [29]. Косвенное влияние на продукцию цитокинов CD4⁺-Т-клетками и их пролиферативную способность заключается в том, что pTreg действуют на функцию, продукцию цитокинов и экспрессию костимуляторных молекул антиген-представляющими клетками [17]. Также было показано, что TGF-β способен *in vitro* направлять наивные клетки в сторону экспрессии FOXP3 и приобретения фенотипа Treg [30–32].

Y. Liu et al. показали, что Tfh стимулируют выработку В-клетками антител [24] и их уровень значительно повышается при различных аутоиммунных заболеваниях [33]. Субпопуляция Treg Tfr способна экспрессировать рецептор CXCR5, который направляет их к герментативному центру фолликула, где они влияют на уровень Tfh, а также на пролиферацию и дифференцировку В-клеток. Тем самым Tfr ингибируют В-клеточный ответ. Помимо этого, Tfr экспрессируют на своей поверхности Bcl6, PD-1, ICOS, FOXP3, CD25, CTLA-4 and IL-10, которые являются типичными маркерами Tfh и Treg, что дает еще одно основание предполагать наличие схожих характеристик между ними [34]. На данный момент известно, что молекула CTLA-4 действует как прямой медиатор супрессивной функции Tfr [35]. Следовательно, Tfr и Tfh выполняют различные функции в регуляции В-клеточного ответа. Исследования показали, что Tfr способны влиять на экспрессию определенных цитокинов клетками Tfh. Предположительно, нарушение функции Tfr может усили-

вать активность Tfh, что приведет к расширению пула аутореактивных В-клеток и продукции аутоантител [36].

Исследование J. Vahl et al. показало, что поддержание функционального пула Treg требует непрерывной сигнализации TCR [37].

УРОВЕНЬ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ

Treg выполняют защитную функцию по отношению к АИТ. Было замечено, что снижение количества Treg приводило к возникновению АИТ у мышей [38]. B. Zha et al., изучая роль FOXP3⁺ Treg в патологии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, обнаружили, что у 9 из 17 пациентов с АИТ экспрессировался FOXP3⁺ в образцах щитовидной железы. Несмотря на то что авторы ожидали, что уровень Treg у больных будет понижен, практически во всех образцах экспрессировались FOXP3⁺-клетки на том или ином уровне. Одним из возможных объяснений авторы считают то, что повышение уровня Treg является физиологическим ответом на развитие аутоиммунного процесса как попытка контролировать аутоиммунность. Другое возможное объяснение заключается в том, что функция Treg, хотя их и много в воспаленной ткани щитовидной железы, может быть нарушена у таких пациентов. Дефектная функция Treg может привести к нарушению иммунологической толерантности и индуцировать развитие аутоиммунного заболевания щитовидной железы [25].

У людей с АИТ V. Safdari et al. была выявлена пониженная экспрессия FOXP3 [39]. Снижение процентного содержания Treg и экспрессии FOXP3 было обнаружено в мононуклеарных клетках периферической крови среди

пациентов с АИТ [40]. Несмотря на это, в другом исследовании был выявлен повышенный уровень FOXP3 в образцах крови пациентов с АИТ [41]. Предположительно, это связано с различными критериями включения, использованными в данных исследованиях.

Исследование, проведенное D. Pan et al., показало, что число Treg при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы не понижено по сравнению с контрольной группой [42]. Исследование, проведенное A. Glick et al., показало, что у пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы наблюдалось значительное снижение способности Treg к супрессии пролиферации T_H17 по сравнению с контрольной группой [12].

Недавно выделенная субпопуляция CD4⁺CD69⁺ и CD4⁺NKG2D⁺-Т-лимфоцитов осуществляет схожие с Treg функции. Исследование A. Rodriguez-Munoz et al. показало, что у больных АИТ существенно повышается количество CD69⁺NKG2D⁺-Treg, однако у них проявляется нарушение супрессивных функций [43].

Из представленных выше данных по T_H17 можно сделать предположение о том, что пул T_H17 у больных АИТ должен быть снижен, однако по предварительным исследованиям Jiwei Zhao и Yanxia Chen процент T_H17 и соотношение T_H17/T_H1 были значительно увеличены у пациентов с АИТ по сравнению с их значениями в контрольной группе (в отличие от других Treg, чей уровень не изменился). Также исследование показало, что у пациентов с АИТ был значительно снижен уровень CTLA-4. Возможным объяснением данного результата является то, что уровень T_H17 в организме повышается в ответ на гиперреакцию герминативного центра, однако высокое производство аутоантител все равно продолжается из-за нарушения супрессивной функции этих клеток [44].

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИЮ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ

Исследования, проведенные Y. Kong et al., показали, что баланс между Treg и аутореактивными Т-клетками в поддержании иммунологической толерантности может быть легко нарушен, и циркулирующий аутоантиген влияет на доминирование определенной субпопуляции Т-клеток [45]. Результаты недавнего эксперимента указывают на то, что клональный баланс между tTreg и T_H17, предположительно, поддерживается с помощью тиреоглобулина, т. е. поддержание пула периферических тиреоглобулин-специфических tTreg происходит через постоянное и регулируемое столкновение с аутоантигеном, в роли которого и выступает циркулирующий тиреоглобулин. Тем самым тиреоглобулин поддерживает супрессивный эффект tTreg, который проявляется в контроле функций T_H17 [46].

Было выявлено, что витамин D участвует в запуске индукции Treg [47]. По данным исследования S. Perga et al., нехватка витамина D может быть связана с развитием АИТ [48].

Была обнаружена корреляция нарушения работы некоторых генов, участвующих в регуляции функциони-

рования Treg, таких как NR4A2, BACH2, FOXP3 и PDCD5, и развития АИТ [49].

При АИТ могут возникать неконтролируемая пролиферация, гиперплазия и фиброз эпителиальных клеток щитовидной железы. Исследование T.D. Kayes и H. Braley-Mullen показало, что на развитие гиперплазии и пролиферации эпителиальных клеток щитовидной железы влияет количество CD4⁺FOXP3⁺Treg. Чем оно меньше, тем больше тяжесть воспаления. Также в ходе эксперимента было обнаружено, что у мышей старшего возраста количество Treg было повышено, из чего предположили, что количество Treg увеличивается с возрастом (измеряли CD4⁺FOXP3⁺-Treg у доноров старшего возраста, эквивалентных с реципиентами маленьких мышей) [50]. Также в исследовании подтверждены более ранние данные о роли IL-2 в поддержании функционирования и гомеостаза Treg [27]. Как уже было сказано, для нормального функционирования Treg необходим IL-2. При поддержании его уровня при культивировании клеток количество Treg не уменьшалось. Также Treg в культуре с экзогенным IL-2 имел повышенную супрессивную функцию по сравнению с тем же числом Treg из культуры с пониженным IL-2. Без поддержки уровня IL-2 количество Treg падало [50].

Насчет прямого действия интерферона (IFN- γ) на Treg существуют различные мнения. IFN- γ может влиять на число Treg, но однозначного мнения, в какую сторону, нет [51]. Также IFN- γ показал способность к регуляции экспрессии T-bet и CXCR3 в периферических Treg [52].

БАЛАНС Th17/Treg И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ

Еще один тип CD4⁺-Т-клеток, принимающий участие в осуществлении иммунного ответа при АИТ, – это Т-хелперы 17-го типа (Th17) CD4⁺IL-17⁺. Они характеризуются способностью синтезировать провоспалительные цитокины IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, TNF- α и колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов [53]. Транскрипционными факторами Th17 являются ROR γ t и ROR α [54].

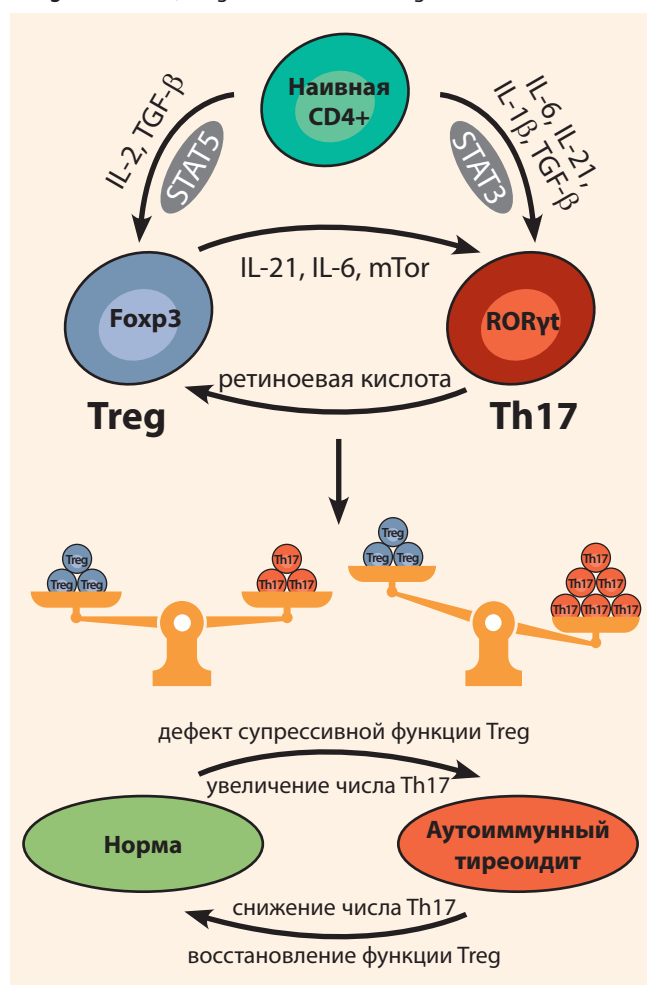
Уровень Th17 как в периферическом кровотоке, так и в паренхиме щитовидной железы повышен при АИТ [55]. Была также продемонстрирована повышенная экспрессия гена IL-17 у пациентов с АИТ [56].

Нарушение баланса Th17/Treg и смещение этого соотношения в сторону Th17 характерно для многих аутоиммунных заболеваний, в т. ч. и для АИТ (рис. 2) [57–59].

Были показаны изменения в балансе циркулирующих клеток Treg/Th17 в соответствии с клиническими стадиями АИТ с постепенным относительным увеличением относительного количества клеток Th17 и уменьшением количества клеток Treg. В работе также была показана отрицательная корреляция отношения Treg/Th17 с уровнем специфических для щитовидной железы аутоантител, что может указывать на значение соотношения Treg/Th17 в патогенезе АИТ [40].

Как уже упоминалось, содержание Treg при АИТ не отличается от такового у контрольных групп [25, 60], однако они оказываются неспособными выполнять иммунный ответ. Причины дисфункции Treg при АИТ не

● **Рисунок 2.** Баланс Th17/Treg и его значение
 ● **Figure 2.** Th17/Treg balance and its significance



до конца изучены, однако возможную роль в этом процессе играет смена фенотипа Т-клетки с Treg на Th17/Th1. Эксперименты *in vitro* демонстрируют пластичность Treg – возможность перехода в субпопуляцию Th17 под действием различных цитокинов, в частности IL-2/IL-15 и IL-21/IL-23, а также IL-1β и IL-6 [61–63].

Исследование G. Beriou et al. показало способность Treg приобретать фенотип IL-17⁺FOXP3⁺ под действием провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-2 [64]. Дифференцировка наивных Т-лимфоцитов в Treg или Th17 происходит под действием TGF-β через стадию общего для двух фенотипов FOXP3⁺RORγ⁺ предшественника. На путь какой субпопуляции будет направлен данный предшественник, зависит от микроокружения. Было показано, что IL-1β, IL-6 или IL-21 стимулируют образование популяции Th17 [65, 66].

Т-РЕГУЛЯТОРНЫЕ КЛЕТКИ КАК ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА

Результаты, полученные B. Zha et al., показывают, что активация функции Treg, возможно, является более эффективным способом лечения аутоиммунных заболе-

ваний щитовидной железы, чем простое увеличение их числа в некоторых случаях [25]. Существуют различные стратегии активации функции Treg.

Регуляция экспрессии FOXP3 осуществляется благодаря обратимому ацелированию белка FOXP3. В этом процессе участвуют различные клеточные гистонные ацетилтрансферазы и деацетилазы [67]. Представителем семейства гистоновых деацетилаз является сиртуин 1-го типа (SIRT1), под действием которого снижается экспрессия FOXP3 [68]. В исследованиях T. Akimova et al., X. Yang et al. было выявлено, что ингибиторы SIRT1 способны положительно влиять на экспрессию FOXP3, способствуя увеличению числа Treg у пациентов с АИТ, а также к улучшению их супрессивной функции [69, 70].

МОДУЛЯЦИЯ СООТНОШЕНИЯ Treg/Th17

IL-6 играет значительную роль в дифференцировке Th17 из наивных CD4⁺-Т-лимфоцитов, а также в процессе смены фенотипа Treg на Th17. Это является основанием для применения моноклональных антител к рецептору IL-6 в качестве терапии аутоиммунных заболеваний [71].

Teff (Th1, Th2, Th17) преимущественно используют утилизацию глюкозы или глутамина для удовлетворения клеточной потребности в энергии. В то же время для получения энергии Treg преимущественно используют митохондриальное окисление жирных кислот. На этом отличии основано применение аналога АМФ 5-аминоимидазол-4-карбоксимид-рибонуклеотида (AICAR), способного модулировать ось Treg/Th17 посредством усиления окисления жирных кислот [72]. Другой активатор АМФ-зависимой киназы метформин посредством активации Th17-аутофагии и снижения активации пути mTOR/STAT3 также способен влиять на баланс Treg/Th17 [73].

Помимо этого, эффективными модификаторами Treg/Th17 являются блокаторы RORγt, необходимого для дифференцировки Th17 [74, 75], а также вещества, увеличивающие уровень экспрессии FOXP3 (ритуксимаб, метотрексат) [76, 77].

Также было обнаружено участие ретиноевой кислоты в балансе Treg/Th17, она индуцирует экспрессию FOXP3 и тормозит экспрессию RORγt, тем самым способствуя развитию Treg [78, 79].

Так как STAT5 и STAT3 регулируют дифференцировку Treg и Th17 соответственно, супрессия интерферирующей РНК STAT3 приводил к значительному снижению количества Th17 и увеличению числа Treg у пациентов с ревматоидным артритом [80]. Данная стратегия лечения может быть рассмотрена в рамках лечения АИТ.

Использование мультипотентных стромальных клеток для модуляции баланса Treg/Th17 оказалось эффективным в эксперименте, проведенном на крысах: наблюдалось снижение уровня аутоантител, специфичных для щитовидной железы, а также меньшее поражение и сниженная лимфоидная инфильтрация щитовидной железы [81].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Различные исследования показали, что нарушение функции Treg и баланса Th17/Treg тесно связано с аутоиммунитетом щитовидной железы и тяжестью АИТ. Важную роль в осуществлении патогенеза АИТ играют генетическая предрасположенность, некоторые биологические молекулы (например, витамин D, тиреоглобулин и т. д.), возраст. Были разработаны различные стратегии терапии для стимуляции супрессивной функции

Treg и коррекции дисбаланса Th17/Treg, такие как модуляция экспрессии FOXP3 и ROR γ t, воздействие на клеточный метаболизм, использование моноклональных антител против факторов дифференцировки Th17/Treg, а также применение мультипотентных стволовых клеток. Однако необходимы дальнейшие исследования в этой области.



Поступила / Received 29.10.2020

Поступила после рецензирования / Revised 15.11.2020

Принята в печать / Accepted 03.12.2020

Список литературы / References

1. Sinha A.A., Lopez M.T., McDevitt H.O. Autoimmune diseases: the failure of self tolerance. *Science*. 1990;248(4961):1380–1388. doi: 10.1126/science.1972595.
2. Hartley S.B., Cooke M.P., Fulcher D.A., Harris A.W., Cory S., Basten A. et al. Elimination of self-reactive B lymphocytes proceeds in two stages: arrested development and cell death. *Cell*. 1993;72(3):325–335. doi: 10.1016/0092-8674(93)90111-3.
3. Zerrahn J., Held W., Raulet D. The MHC reactivity of the T cell repertoire prior to positive and negative selection. *Cell*. 1997;88(5):627–636. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81905-4.
4. Sakaguchi S., Sakaguchi N., Asano M., Itoh M., Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunology*. 1995;155(3):1151–1164. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7636184>.
5. Groux H., Bigler M., de Vries J., Roncarolo M. Interleukin-10 induces a long-term antigen-specific anergic state in human CD4⁺ T cells. *J Exp Med*. 1996;184(1):19–29. doi: 10.1084/jem.184.1.19.
6. Delemer B., Aubert J.P., Nys P., Landron F., Bouée S. An observational study of the initial management of hypothyroidism in France: the ORCHIDEE study. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(6):817–823. doi: 10.1530/EJE-11-1041.
7. Vitales-Noyola M., Serrano-Somavilla A., Martínez-Hernández R., Sampedro-Núñez M., Ramos-Leví A., González-Amaro R., Marazuela M. Patients With Autoimmune Thyroiditis Show Diminished Levels and Defective Suppressive Function of Tr1 Regulatory Lymphocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(9):3359–3367. doi: 10.1210/je.2018-00498.
8. Ergür A.T., Evliyaoğlu O., Şıklar Z., Bilir P., Öcal G., Berberoğlu M. Evaluation of thyroid functions with respect to iodine status and TRH test in chronic autoimmune thyroiditis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011;3(1):18–21. doi: 10.4274/jcrpe.v3i1.04.
9. Şıklar Z., Karataş D., Doğu F., Hacıhamdioğlu B., İkinioğulları A., Berberoğlu M. Regulatory T Cells and Vitamin D Status in Children with Chronic Autoimmune Thyroiditis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016;8(3):276–281. doi: 10.4274/jcrpe.2766.
10. ElRehewy M., Kong Y.M., Giraldo A.A., Rose N.R. Syngeneic thyroglobulin is immunogenic in good responder mice. *Eur J Immunol*. 1981;11(2):146–151. doi: 10.1002/eji.1830110216.
11. Kekubo K., Kishihara M., Sanders J., Jutton J., Schneider A.B. Differences between circulating and tissue thyroglobulin in rats. *Endocrinology*. 1981;109(2):427–432. doi: 10.1210/endo-109-2-427.
12. Glick A.B., Wodzinski A., Fu P., Levine A.D., Wald D.N. Impairment of regulatory T-cell function in autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2013;23(7):871–878. doi: 10.1089/thy.2012.0514.
13. Rodríguez-Valiente A., Álvarez-Montero Ó., Gorriç-Gil C., García-Berrocal J.R. L-Thyroxine does not prevent immunemediated sensorineural hearing loss in autoimmune thyroid diseases. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2019;70(4):229–234. (In Spanish) doi: 10.1016/j.otorri.2018.06.001.
14. Gangi E., Vasu C., Cheatem D., Prabhakar B.S. IL-10-producing CD4⁺CD25⁺regulatory T cells play a critical role in granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-induced suppression of experimental autoimmune thyroiditis. *J Immunol*. 2005;174(11):7006–7013. doi: 10.4049/jimmunol.174.11.7006.
15. Bossowski A., Borysewicz-Sańczyk H., Wawrusiewicz-Kurylonek N., Zasim A., Szałeki M., Wikiera B. et al. Analysis of chosen polymorphisms in FoxP3 gene in children and adolescents with autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity*. 2014;47(6):395–400. doi: 10.3109/08916934.2014.910767.
16. Abbas A.K., Benoist C., Bluestone J.A., Campbell D.J., Ghosh S., Hori S. et al. Regulatory T cells: Recommendations to simplify the nomenclature. *Nat Immunol*. 2013;14(4):307–308. doi: 10.1038/ni.2554.
17. Zheng S.G., Wang J.H., Gray J.D., Soucier H., Horwitz D.A. Natural and induced CD4⁺CD25⁺ cells educate CD4⁺CD25⁻ cells to develop suppressive activity: the role of IL-2, TGF- β , and IL-10. *J Immunol*. 2004;172(9):5213–5221. doi: 10.4049/jimmunol.172.9.5213.
18. Xing Y., Hogquist K.A. T-cell tolerance: central and peripheral. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012;4(6):a00695. doi: 10.1101/cshperspect.a006957.
19. Thornton A.M., Donovan E.E., Piccirillo C.A., Shevach E.M. Cutting Edge: IL-2 Is Critically Required for the In Vitro Activation of CD4⁺CD25⁺ T Cell Suppressor Function. *J Immunol*. 2004;172(11):6519–6523. doi: 10.4049/jimmunol.172.11.6519.
20. Groux H., O'Garra A., Bigler M., Rouleau M., Antonenko S., de Vries J.E., Roncarolo M.G. A CD4⁺ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis. *Nature*. 1997;389(6652):737–742. doi: 10.1038/39614.
21. Cottrez F., Groux H. Specialization in tolerance: innate CD4⁺CD25⁺ versus acquired TR1 and TH3 regulatory T cells. *Transplantation*. 2004;77(15):12–15. doi: 10.1097/01.TP.0000106471.23410.32.
22. Levings M.K., Gregori S., Tresoldi E., Cazzaniga S., Bonini C., Roncarolo M.G. Differentiation of Tr1 cells by immature dendritic cells requires IL-10 but not CD25⁺CD4⁺ Tr cells. *Blood*. 2005;105(3):1162–1169. doi: 10.1182/blood-2004-03-1211.
23. Kemper C., Chan A.C., Green J.M., Brett K.A., Murphy K.M., Atkinson J.P. Activation of human CD4⁺ cells with CD3 and CD46 induces a T-regulatory cell 1 phenotype. *Nature*. 2003;421(6921):388–392. doi: 10.1038/nature01315.
24. Liu Y., Yuan X., Li X., Cui D., Xie J. Constitutive Changes in Circulating Follicular Helper T Cells and Their Subsets in Patients with Graves' Disease. *J Immunol Res*. 2018;2018:8972572. doi: 10.1155/2018/8972572.
25. Zha B., Huang X., Lin J., Liu J., Hou Y., Wu G. Distribution of lymphocyte subpopulations in thyroid glands of human autoimmune thyroid disease. *J Clin Lab Anal*. 2014;28(3):249–254. doi: 10.1002/jcla.21674.
26. Nakamura K., Kitani A., Strober W. Cell contact-dependent immunosuppression by CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells is mediated by cell surface-bound transforming growth factor- β . *J Exp Med*. 2001;194(5):629–644. doi: 10.1084/jem.194.5.629.
27. Fontenot J.D., Rasmussen J.P., Gavin M.A., Rudensky A.Y. A function for interleukin 2 in Foxp3-expressing regulatory T cells. *Nat Immunol*. 2005;6(11):1142–1151. doi: 10.1038/ni1263.
28. Jafarzadeh A., Jamali M., Mahdavi R., Ebrahimi H.A., Hajghani H.A., Khosravimashizi A. et al. Circulating levels of interleukin-35 in patients with multiple sclerosis: evaluation of the influences of FOXP3 gene polymorphism and treatment program. *J Mol Neurosci*. 2015;55(4):891–897. doi: 10.1007/s12031-014-0443-z.
29. Uhlig H.H., Coombes J., Mottet C., Izcue A., Thompson C., Fanger A. et al. Characterization of Foxp3⁺CD4⁺CD25⁺ and IL-10-secreting CD4⁺CD25⁺ T cells during cure of colitis. *J Immunol*. 2006;177(9):5852–5860. doi: 10.4049/jimmunol.177.9.5852.
30. Chen W., Jin W., Hardegen N., Lei K.J., Li L., Marinos N. et al. Conversion of peripheral CD4⁺CD25⁻ naive T cells to CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells by TGF- β induction of transcription factor Foxp3. *J Exp Med*. 2003;198(12):1875–1886. doi: 10.1084/jem.20030152.
31. Fantini M.C., Becker C., Monteleone G., Pallone F., Galle P.K., Neurath M.A. Cutting edge: TGF- β induces a regulatory phenotype in CD4⁺CD25⁻ T cells through Foxp3 induction and down-regulation of Smad7. *J Immunol*. 2004;172(9):5149–5153. doi: 10.4049/jimmunol.172.9.5149.
32. Fu S., Zhang N., Yopp A.C., Chen D., Mao M., Chen D. et al. TGF- β induces Foxp3⁺ T-regulatory cells from CD4⁺ CD25⁻ precursors. *Am J Transplant*. 2004;4(10):1614–1627. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00566.x.
33. Zhang J., Ren M., Zeng H., Guo Y., Zhuang Z., Feng Z. et al. Elevated follicular helper T cells and expression of IL-21 in thyroid tissues are involved in the pathogenesis of Graves' disease. *Immunol Res*. 2015;62(2):163–174. doi: 10.1007/s12026-015-8647-z.
34. Xie M.M., Liu H., Corn C., Koh B.H., Kaplan M.H., Turner M.J., Dent A.L. Roles of T follicular helper cells and T follicular regulatory cells in Autoantibody Production in IL-2-deficient mice. *Immunohorizons*. 2019;3(7):306–316. doi: 10.4049/immunohorizons.1900034.
35. Sage P.N., Paterson A.M., Lovitch S.B., Sharpe A.H. The coinhibitory receptor CTLA-4 controls B cell responses by modulating T follicular helper, T folli-

- cular regulatory, and T regulatory cells. *Immunity*. 2014;41(6):1026–1039. doi: 10.1016/j.immuni.2014.12.005.
36. Wu H., Chen Y., Liu H., Xu L.L., Teuscher P., Wang S. et al. Follicular regulatory T cells repress cytokine production by follicular helper T cells and optimize IgG responses in mice. *Eur J Immunol*. 2016;46(5):1152–1161. doi: 10.1002/eji.201546094.
 37. Vahl J.C., Drees C., Heger K., Heink S., Fischer J.C., Nedjic J. et al. Continuous T cell receptor signals maintain a functional regulatory T cell pool. *Immunity*. 2014;41(5):722–736. doi: 10.1016/j.immuni.2014.10.012.
 38. Horie I., Abiru N., Sakamoto H., Iwakura Y., Nagayama Y. Induction of autoimmune thyroiditis by depletion of CD4+CD25+ regulatory T cells in thyroiditis-resistant IL-17, but not interferon-gamma receptor, knockout nonobese diabetic-H2h4 mice. *Endocrinology*. 2011;152(11):4448–4454. doi: 10.1210/en.2011-1356.
 39. Safdari V., Alijani E., Nemati M., Jafarzadeh A. Imbalances in T Cell-Related Transcription Factors Among Patients with Hashimoto's Thyroiditis. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2017;17(2):e174–e180. doi: 10.18295/squmj.2016.17.02.007.
 40. Li Y., Wang Y., Liu Y., Wang Y., Zuo X., Li Y., Lu X. The possible role of the novel cytokines IL-35 and IL-37 in inflammatory bowel disease. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:136329. doi: 10.1155/2014/136329.
 41. Tokic S., Stefanic M., Glavas-Obrovac L., Jaman S., Novosadova E., Petrakova J. et al. The Expression of T Cell FOXP3 and T-Bet Is Upregulated in Severe but Not Euthyroid Hashimoto's Thyroiditis. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:3687420. doi: 10.1155/2016/3687420.
 42. Pan D., Shin Y.H., Gopalakrishnan G., Hennessey J., De Groot L.J. Regulatory T cells in Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(4):587–593. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03544.x.
 43. Rodríguez-Muñoz A., Vitales-Noyola M., Ramos-Levi A., Serrano-Somavilla A., González-Amaro R., Marazuela M. Levels of regulatory T cells CD69(+) NKG2D(+)IL-10(+) are increased in patients with autoimmune thyroid disorders. *Endocrine*. 2016;51(3):478–489. doi: 10.1007/s12020-015-0662-2.
 44. Zhao J., Chen Y., Xu Z., Yang W., Zhu Z., Song Y., Liu J. Increased circulating follicular regulatory T cells in Hashimoto's thyroiditis. *Autoimmunity*. 2018;51(7):345–351. doi: 10.1080/08916934.2018.1516759.
 45. Kong Y.M., Okayasu I., Giraldo A.A., Beisel K.W., Sundick R.S., Rose N.R. et al. Tolerance to thyroglobulin by activating suppressor mechanisms. *Ann N Y Acad Sci*. 1982;392:191–209. doi: 10.1111/j.1749-6632.1982.tb36108.x.
 46. Kong Y.M., Brown N.K., Morris G.P., Flynn J.C. The Essential Role of Circulating Thyroglobulin in Maintaining Dominance of Natural Regulatory T Cell Function to Prevent Autoimmune Thyroiditis. *Horm Metab Res*. 2015;47(10):711–720. doi: 10.1055/s-0035-1548872.
 47. Urry Z., Chambers E.S., Xystrakis E., Dimeloe S., Richards D.F., Gabryšová L. et al. The role of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 and cytokines in the promotion of distinct Foxp3+ and IL-10+ CD4+ T cells. *Eur J Immunol*. 2012;42(10):2697–2708. doi: 10.1002/eji.201242370.
 48. Perga S., Martire S., Montarolo F., Giordani I., Spadaro M., Bono G. et al. The Footprints of Poly-Autoimmunity: Evidence for Common Biological Factors Involved in Multiple Sclerosis and Hashimoto's Thyroiditis. *Front Immunol*. 2018;9:311. doi: 10.3389/fimmu.2018.00311.
 49. Cooper J.D., Simmonds M.J., Walker N.M., Burren O., Brand O.J., Guo H. et al. Seven newly identified loci for autoimmune thyroid disease. *Hum Mol Genet*. 2012;21(23):5202–5208. doi: 10.1093/hmg/dd5357.
 50. Kayes T.D., Braley-Mullen H. Culture promotes transfer of thyroid epithelial cell hyperplasia and proliferation by reducing regulatory T cell numbers. *Cell Immunol*. 2013;285(1–2):84–91. doi: 10.1016/j.cellimm.2013.09.003.
 51. Esposito M., Ruffini F., Bergami A., Garzetti L., Borsellino G., Battistini L. et al. IL-17- and IFN-gamma-secreting Foxp3+ T cells infiltrate the target tissue in experimental autoimmunity. *J Immunol*. 2010;185(12):7467–7473. doi: 10.4049/jimmunol.1001519.
 52. Hall A.O., Beiting D.P., Tato C., John B., Oldenhove G., Lombana C.G. et al. The cytokines interleukin 27 and interferon-gamma promote distinct Treg cell populations required to limit infection-induced pathology. *Immunity*. 2012;37(3):511–523. doi: 10.1016/j.immuni.2012.06.014.
 53. Langrish C.L., Chen Y., Blumenschein W.M., Mattson J., Basham B., Sedgwick J.D. et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med*. 2005;201(2):233–240. doi: 10.1084/jem.20041257.
 54. Etesam Z., Nemati M., Ebrahimizadeh M.A., Ebrahimi H.A., Hajghani H., Khalili T. et al. Altered Expression of Specific Transcription Factors of Th17 (ROR γ mat, ROR α) and Treg Lymphocytes (FOXP3) by Peripheral Blood Mononuclear Cells from Patients with Multiple Sclerosis. *J Mol Neurosci*. 2016;60(1):94–101. doi: 10.1007/s12031-016-0789-5.
 55. Figueroa-Vega N., Alfonso-Perez M., Benedicto I., Sanchez-Madrid F., Gonzalez-Amaro R., Marazuela M. Increased circulating pro-inflammatory cytokines and Th17 lymphocytes in Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):953–962. doi: 10.1210/jc.2009-1719.
 56. Qin Q., Liu P., Liu L., Wang R., Yan N., Yang J. et al. The increased but non-predominant expression of Th17- and Th1-specific cytokines in Hashimoto's thyroiditis but not in Graves' disease. *Braz J Med Biol Res*. 2012;45(12):1202–1208. doi: 10.1590/s0100-879x2012007500168.
 57. Zeng C., Shi X., Zhang B., Liu H., Zhang L., Ding W., Zhao Y. The imbalance of Th17/Th1/Tregs in patients with type 2 diabetes: relationship with metabolic factors and complications. *J Mol Med (Berl)*. 2012;90(2):175–186. doi: 10.1007/s00109-011-0816-5.
 58. Kleczynska W., Jakiela B., Plutecka H., Milewski M., Sanak M., Musial J. Imbalance between Th17 and regulatory T-cells in systemic lupus erythematosus. *Folia Histochem Cytobiol*. 2011;49(4):646–653. doi: 10.5603/fhc.2011.0088.
 59. Li C., Yuan J., Zhu Y.F., Yang X.J., Wang Q., Xu J. et al. Imbalance of Th17/Treg in Different Subtypes of Autoimmune Thyroid Diseases. *Cell Physiol Biochem*. 2016;40(1–2):245–252. doi: 10.1159/000452541.
 60. Marazuela M., Garcia-Lopez M.A., Figueroa-Vega N., de la Fuente H., Alvarado-Sanchez B., Monsivais-Urenda A. et al. Regulatory T cells in human autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(9):3639–3646. doi: 10.1210/jc.2005-2337.
 61. Koenen H.J.P.M., Smeets R.L., Vink P.M., van Rijssen E., Boots A.M.H., Joosten I. Human CD25highFoxp3pos regulatory T cells differentiate into IL-17-producing cells. *Blood*. 2008;112(6):2340–2352. doi: 10.1182/blood-2008-01-133967.
 62. Deknuydt F., Bioley G., Valmori D., Ayyoub M. IL-1 β and IL-2 convert human Treg into T(H)17 cells. *Clin Immunol*. 2009;131(2):298–307. doi: 10.1016/j.clim.2008.12.008.
 63. Wang T., Sun X., Zhao J., Zhang J., Zhu H., Li C. et al. Regulatory T cells in rheumatoid arthritis showed increased plasticity toward Th17 but retained suppressive function in peripheral blood. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1293–1301. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204228.
 64. Beriou G., Costantino C.M., Ashley C.W., Yang L., Kuchroo V.K., Baecher-Allan C., Hafler D.A. IL-17-producing human peripheral regulatory T cells retain suppressive function. *Blood*. 2009;113(18):4240–4249. doi: 10.1182/blood-2008-10-183251.
 65. Nuriyeva R., Yang X.O., Martinez G., Zhang Y., Panopoulos A.D., Ma L. et al. Essential autocrine regulation by IL-21 in the generation of inflammatory T cells. *Nature*. 2007;448(7152):480–483. doi: 10.1038/nature05969.
 66. Zhou L., Lopes J.E., Chong M.M.W., Ivanov I.I., Min R., Victora G.D. et al. TGF- β -induced Foxp3 inhibits T(H)17 cell differentiation by antagonizing ROR γ mat function. *Nature*. 2008;453(7192):236–240. doi: 10.1038/nature06878.
 67. van Loosdregt J., Vercoulen Y., Guichelaar T., Gent Y.Y.J., Beekman J.M., van Beekun O. et al. Regulation of Treg functionality by acetylation-mediated Foxp3 protein stabilization. *Blood*. 2010;115(5):965–974. doi: 10.1182/blood-2009-02-207118.
 68. Beier U.H., Wang L., Bhatti T.R., Liu Y., Han R., Ge G. et al. Sirtuin-1 targeting promotes Foxp3+ T-regulatory cell function and prolongs allograft survival. *Moll Cell Biol*. 2011;31(5):1022–1029. doi: 10.1128/MCB.01206-10.
 69. Akimova T., Xiao H., Liu Y., Bhatti T.R., Jiao J., Eruslanov E. et al. Targeting sirtuin-1 alleviates experimental autoimmune colitis by induction of Foxp3+ T-regulatory cells. *Mucosal Immunol*. 2014;7(5):1209–1220. doi: 10.1038/mi.2014.10.
 70. Yang X., Lun Y., Jiang H., Liu X., Duan Z., Xin S., Zhang J. SIRT1-Regulated Abnormal Acetylation of FOXP3 Induces Regulatory T-Cell Function Defect in Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid*. 2018;28(2):246–256. doi: 10.1089/thy.2017.0286.
 71. Miyabe C., Miyabe Y., Strle K., Kim N.D., Stone J.H., Luster A.D., Unizony S. An expanded population of pathogenic regulatory T cells in giant cell arteritis is abrogated by IL-6 blockade therapy. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(5):898–905. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210070.
 72. Gualdoni G.A., Mayer K.A., Goschl L., Boucheron N., Ellmeier W., Zlabinger G.J. The AMP analog AICAR modulates the Treg/Th17 axis through enhancement of fatty acid oxidation. *FASEB J*. 2016;30(11):3800–3809. doi: 10.1096/fj.201600522R.
 73. Park M.J., Lee S.Y., Moon S.J., Son H.J., Lee S.H., Kim E.K. et al. Metformin attenuates graft-versus-host disease via restricting mammalian target of rapamycin/signal transducer and activator of transcription 3 and promoting adenosine monophosphate-activated protein kinase-autophagy for the balance between T helper 17 and Tregs. *Transl Res*. 2016;173:115–130. doi: 10.1016/j.trsl.2016.03.006.
 74. Xiao S., Yosef N., Yang J., Wang Y., Zhou L., Zhu C. et al. Small-molecule ROR γ t antagonists inhibit T helper 17 cell transcriptional network by divergent mechanisms. *Immunity*. 2014;40(4):477–489. doi: 10.1016/j.immuni.2014.04.004.
 75. Takaishi M., Ishizaki M., Suzuki K., Isobe T., Shimozato T., Sano S. Oral administration of a novel ROR γ t antagonist attenuates psoriasis-like skin lesion of two independent mouse models through neutralization of IL-17. *J Dermatol Sci*. 2017;85(1):12–19. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.10.001.
 76. Sfrikakis P.P., Souliotis V.L., Fragiadakis K.G., Moutsopoulos H.M., Boletis J.N., Theofilopoulos A.N. Increased expression of the FoxP3 functional marker of regulatory T cells following B cell depletion with rituximab in patients with lupus nephritis. *Clin Immunol*. 2007;123(1):66–73. doi: 10.1016/j.clim.2006.12.006.
 77. Cribbs A.P., Kennedy A., Penn H., Amjadi P., Green P., Read J.E. et al. Methotrexate Restores Regulatory T Cell Function Through Demethylation of the FoxP3 Upstream Enhancer in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(5):1182–1192. doi: 10.1002/art.39031.

78. Liu Z.M., Wang K.P., Ma J., Guo Zheng S. The role of all-trans retinoic acid in the biology of Foxp3+ regulatory T cells. *Cell Mol Immunol.* 2015;12(5):553–557. doi: 10.1038/cmi.2014.133.
79. Garrido-Mesa N., Algieri F., Rodriguez Nogales A., Galvez J. Functional plasticity of Th17 cells: implications in gastrointestinal tract function. *Int Rev Immunol.* 2013;32(5–6):493–510. doi: 10.3109/08830185.2013.834899.
80. Ju J.H., Heo Y.J., Cho M.L., Jhun J.Y., Park J.S., Lee S.Y. et al. Modulation of STAT-3 in rheumatoid synovial T cells suppresses Th17 differentiation and increases the proportion of Treg cells. *Arthritis Rheum.* 2012;64(11):3543–3552. doi: 10.1002/art.34601.
81. Cao Y., Jin X., Sun Y., Wen W. Therapeutic effect of mesenchymal stem cell on Hashimoto's thyroiditis in a rat model by modulating Th17/Treg cell balance. *Autoimmunity.* 2020;53(1):35–45. doi: 10.1080/08916934.2019.1697689.

Информация об авторах:

Жукова София Игоревна, студент 3-го курса факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1; e-mail: szhukova06@gmail.com

Каннер Илья Дмитриевич, студент 3-го курса факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1; e-mail: dwilya4@mail.ru

Мамонтова Татьяна Михайловна, студент 3-го курса факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1; e-mail: tatianamamontova@inbox.ru

Шеломенцева Екатерина Михайловна, студент 3-го курса факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1; e-mail: emshelomentseva@gmail.com

Максимов Максим Леонидович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии, Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36

Information about the authors:

Sofiya I. Zhukova, third-year student of the Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia; e-mail: szhukova06@gmail.com

Ilya D. Kanner, third-year student of the Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia; e-mail: dwilya4@mail.ru

Tatiana M. Mamontova, third-year student of the Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia; e-mail: tatianamamontova@inbox.ru

Ekaterina M. Shelomentseva, third-year student of the Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia; e-mail: emshelomentseva@gmail.com

Maxim L. Maximov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Kazan State Medical Academy; 36, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia

Сахарный диабет 2-го типа: терапевтические стратегии сахароснижающей терапии в свете доказательной медицины

Е.В. Бирюкова^{1✉}, ORCID: 0000-0001-9007-4123, e-mail: lena@obsudim.ru
И.А. Морозова², ORCID: 0000-0002-1939-261X, e-mail: i.morozova@mknc.ru
С.В. Родионова², ORCID: 0000-0001-8851-2358, e-mail: s.rodionowa 2011@yandex.ru

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

² Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Резюме

Сахарный диабет 2-го типа является серьезной медико-социальной проблемой. Опасность заболевания связана с эпидемическими темпами роста и хроническими осложнениями, ведущими к ранней инвалидизации, снижению качества жизни и смертности населения. Основа профилактики диабетических осложнений – оптимальная сахароснижающая терапия с достижением целевых метаболических показателей с момента диагностики СД2 и в течение всей жизни пациента. Сложные патогенетические механизмы СД2 являются обоснованием для фармакотерапии с одновременным воздействием на различные нарушения, которая обеспечит больший сахароснижающий потенциал и поддержание эффективного контроля гликемии по мере прогрессирования СД2. Основные причины неудовлетворительного контроля заболевания включают клиническую инертность, несвоевременную интенсификацию фармакотерапии, использование схем лечения, недостаточно эффективных с учетом прогрессирующего течения заболевания. Лечение СД2 основано на клинических рекомендациях. Рассмотрены возможности патогенетической терапии, связанные с применением вилдаглиптина, метформина. Большое внимание в современной диабетологии уделяется изучению влияния различных терапевтических подходов на темпы прогрессирования заболевания с позиции улучшения прогноза и длительного сохранения целевого гликемического контроля. Рассматриваются преимущества комбинированной сахароснижающей терапии в дебюте СД2 по сравнению с поэтапной интенсификацией сахароснижающей терапии. В исследовании VERIFY изучалась долговременная эффективность и безопасность двух подходов к лечению: ранней комбинированной терапии метформином и вилдаглиптином в сравнении с традиционным поэтапным подходом с назначением метформина в качестве стартовой терапии. Комбинированная сахароснижающая терапия является важным направлением в терапии пациентов с впервые выявленным СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет, гликированный гемоглобин (HbA1c), хронические осложнения, вилдаглиптин, метформин, комбинированная сахароснижающая терапия, исследование VERIFY

Для цитирования: Бирюкова Е.В., Морозова И.А., Родионова С.В. Сахарный диабет 2-го типа: терапевтические стратегии сахароснижающей терапии в свете доказательной медицины. *Медицинский совет.* 2020;(21):160–168. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-160-168.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Type 2 diabetes: evidence-based medicine approach to glucose-lowering therapy

Elena V. Biryukova^{1✉}, ORCID: 0000-0001-9007-4123, e-mail: lena@obsudim.ru
Irina A. Morozova², ORCID: 0000-0002-1939-261X, e-mail: i.morozova@mknc.ru
Svetlana V. Rodionova², ORCID: 0000-0001-8851-2358, e-mail: s.rodionowa 2011@yandex.ru

¹ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

² Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Moscow Health Department; 86, Entuziastov Highway, Moscow, 111123, Russia

Abstract

Type 2 diabetes mellitus is a serious medical and social problem. The danger of the disease is associated with epidemic growth rates and chronic complications, leading to early disability, decreased quality of life and mortality. The prevention of diabetes complications is based on the optimal glucose-lowering therapy with the achievement of target metabolic parameters from the date the diagnosis of T2DM was established and throughout the patient's life. The complex pathogenetic mechanisms of T2DM are the underlying rationale for drug therapy with a simultaneous effect on various disorders, which will provide a greater hypoglycemic potential and maintain effective glycemic control as T2DM progresses. The main reasons for poor disease control include clinical inertia, untimely intensification of drug therapy, and the use of treatment regimens that are insufficiently effective given the progressive course of the disease. The therapy for T2DM is based on clinical guidelines. The pathogenetic therapy options associated with the use of vildagliptin and metformin are considered. Much attention in modern diabetology is paid to the study of the influence of various therapeutic approaches on the disease progression rates from the perspective of improving prognosis and long-term maintenance of target glycemic control. The advantages of

combined glucose-lowering therapy at the onset of T2DM are considered in comparison with the stepwise intensification of glucose-lowering therapy. The VERIFY study examined the long-term efficacy and safety of two treatment approaches: early vildagliptin and metformin combination therapy versus the traditional stepwise approach starting with metformin as initial therapy. The combined glucose-lowering therapy is an important direction in the treatment of patients with newly diagnosed type 2 diabetes.

Keywords: diabetes mellitus, glycated hemoglobin (HbA1c), chronic complications, vildagliptin, metformin, combined glucose-lowering therapy, VERIFY study

For citation: Biryukova E.V., Morozova I.A., Rodionova S.V. Type 2 diabetes: evidence-based medicine approach to glucose-lowering therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):160–168. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-160-168.

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

ВВЕДЕНИЕ

Глобальное увеличение распространенности сахарного диабета 2-го типа (СД2) является серьезной медико-социальной проблемой. По данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), на 2019 г. в мире насчитывалось 463 млн человек, больных СД, среди них 1 из 5 пациентов в возрасте старше 65 лет (138 млн); лидирует численность пациентов с СД2, примерно у 232 млн заболевание не диагностировано¹. Общее число больных СД в России, согласно данным исследования Nation, составляет 5,4% населения страны, причем почти одна пятая населения находится в стадии преддиабета, уже на этом этапе нарушений углеводного обмена пациенты имеют высокий кардиоваскулярный риск [1]. Ввиду этого обследование на СД2 должно предусматриваться для популяций высокого риска, и с 2011 г. для диагностики СД2 ВОЗ одобрена возможность использовать уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) для диагностики СД. В качестве диагностического уровня выбран HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 ммоль/моль).

Опасность СД обусловлена не только эпидемическими темпами роста, но и хроническими осложнениями, ведущими к ранней инвалидизации, снижению качества жизни и смертности населения; в развитии диабетических осложнений ключевая роль принадлежит хронической гипергликемии [1–3]. Как показывает опыт клинических исследований, основой улучшения прогноза и профилактики диабетических осложнений является оптимальная сахароснижающая терапия с достижением целевых метаболических показателей начиная с дебюта СД2 и в течение всей жизни пациента [4, 5].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СД2 КАК ОБОСНОВАНИЕ ТЕРАПИИ

Сложные патогенетические механизмы СД2 являются обоснованием для фармакотерапии с одновременным воздействием на различные нарушения, которая обеспечит больший сахароснижающий потенциал и поддержание эффективного контроля гликемии по мере прогрессирования СД2 [6]. В дополнение к основным ключевым дефектам (резистентность к инсулину, дисфункция

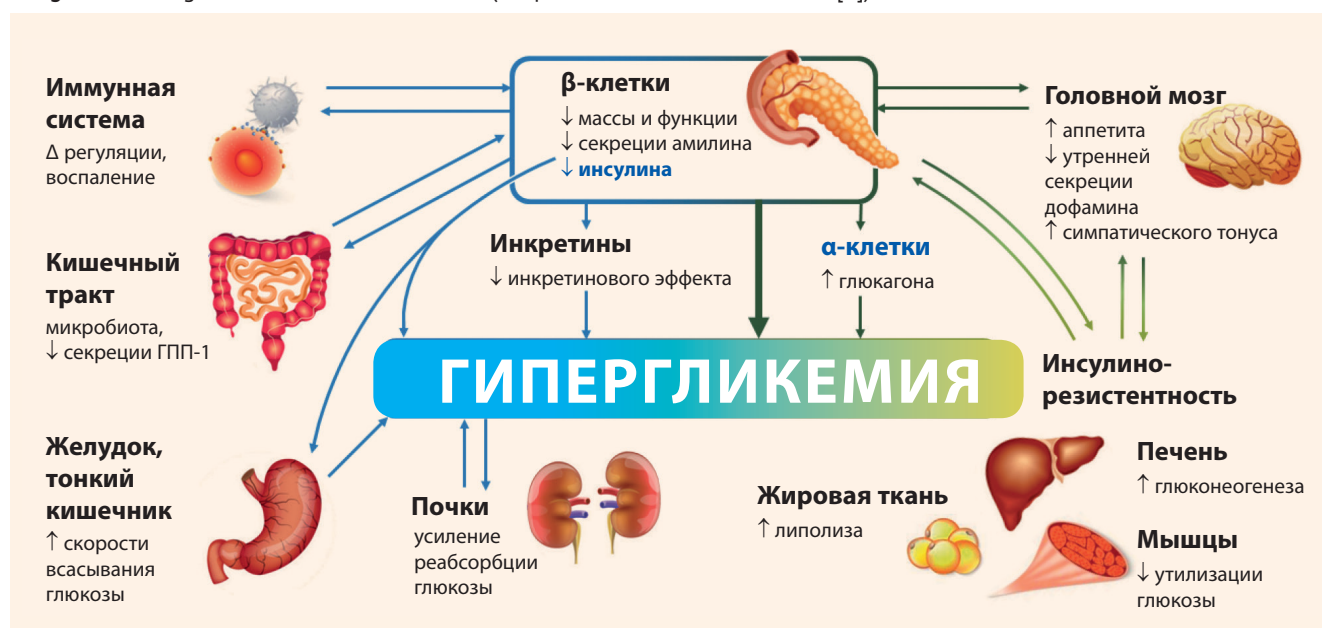
β -клеток), присущим СД2, имеют место нарушение функции α -клеток; дефицит продукции и/или резистентность к инкретинам, вырабатываемым в желудочно-кишечном тракте; ускоренный липолиз в жировой ткани; повышение реабсорбции глюкозы в почках и резистентность к инсулину в мозге, нарушение кишечной микробиоты, хроническое воспаление (рис. 1). Несмотря на многообразие лекарственных средств, существующих в арсенале врача, проблема выбора оптимальной схемы сахароснижающей терапии остается очень актуальной и требует пристального внимания.

Влияние сахароснижающих препаратов на прогноз больных СД2 напрямую зависит от способности не только обеспечивать снижение HbA1c, но и устойчиво поддерживать его на целевом уровне на протяжении длительного времени. Следует принимать во внимание, что при манифестации СД2 секреция инсулина снижается в среднем на 50%, а чувствительность тканей к инсулину – на 70%; именно этот период заболевания представляется наиболее значимым для предотвращения дальнейшей потери и сохранения инсулиносекреторного потенциала β -клеток, который ухудшается примерно со скоростью 4–5% в год от момента установления диагноза [7, 8].

На практике достижение компенсации углеводного обмена представляет значительную трудность, многие пациенты не достигают целевого HbA1c. Основные причины неудовлетворительного контроля заболевания включают клиническую инертность, несвоевременную интенсификацию фармакотерапии, использование схем лечения, недостаточно эффективных с учетом прогрессирующего течения заболевания [2, 9]. Клинический опыт демонстрирует, что сахароснижающая монотерапия эффективна в первые годы заболевания, в большинстве случаев СД2 для достижения и удержания желаемого уровня глюкозы в крови приходится комбинировать различные сахароснижающие средства. Так, в исследовании J.B. Brown et al. показано, что при назначении метформина 42% пациентов теряют контроль в течение 1,5 лет [10], а среди пациентов с впервые выявленным СД2 при высоком исходном HbA1c (8,2–8,4%) контроля над гликемией на фоне терапии метформином достигают лишь 25% [11]. Все это побуждает искать новые и оптимизировать существующие фармакологические подходы к дальнейшему улучшению результатов фармакотерапии СД2 с учетом современных требований к сахароснижающей терапии [5].

¹ IDF. Available at: <http://www.diabetesatlas.org>.

- **Рисунок 1.** Патогенетические механизмы СД2 (адапт. из S.S. Schwartz et al. [6])
 ● **Figure 1.** Pathogenetic mechanisms of T2DM (adapted from S.S. Schwartz et al. [6])



ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ

Лечение СД2 основано на клинических рекомендациях. Например, Рекомендации Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) от 2019 г. [12], которые предлагают индивидуализированный выбор целей терапии по HbA1c, основанный на возрасте пациента и клинических характеристиках пациентов: наличии у него атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ)/или риска тяжелой гипогликемии (табл. 1).

Для определения индивидуального целевого уровня HbA1c у пациентов пожилого и преклонного возраста эти принципы предполагают их разделение на две категории: функционально независимые лица и функционально зависимые лица. Уровень HbA1c < 7,5% рекомендован для функционально независимых пациентов пожилого воз-

раста в случае отсутствия у них АССЗ/или риска тяжелой гипогликемии; при наличии АССЗ/или риска тяжелой гипогликемии следует стремиться к достижению уровня HbA1c < 8,0%. Для функционально зависимых пожилых пациентов, не имеющих старческую астению и/или деменцию, рекомендован целевой уровень HbA1c < 8,0%, для тех, у кого есть старческая астения и/или деменция, – < 8,5%. Вместе с тем у пожилых пациентов, завершающих этап жизни, цель лечения должна заключаться не в достижении конкретной цели HbA1c, а в минимизации симптомов гипергликемии, также необходимо избегать гипогликемий [12].

В последних алгоритмах РАЭ подчеркнуто, что индивидуальный подход к каждому пациенту является приоритетным при выборе тактики лечения. Тактика лечения стратифицируется в зависимости от того, насколько

- **Таблица 1.** Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c^{*,**}
 ● **Table 1.** Algorithm for individualized choice of HbA1c therapy goals^{*,**}

Категории пациентов	Клинические характеристики/риски	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилые возраст		
				Функционально независимые	Функционально зависимые	
					Без старческой астении и/или деменции	Старческая астения и/или деменция
Нет атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний ^{***} /или риска тяжелой гипогликемии ^{****}		<6,5%	<7,0%	<7,5%	<8,0%	<8,5%
Есть атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания/или риск тяжелой гипогликемии		<7,0%	<7,5%	<8,0%		

При низкой ожидаемой продолжительности жизни (<5 лет) цели лечения могут быть менее строгими

*Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам. – ** Нормальный уровень в соответствии со стандартами DCCT: до 6%. – *** ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий); нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой). – **** Основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются: наличие тяжелой гипогликемии в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, хроническая болезнь почек (ХБП) С 3–5, деменция.

исходный уровень превышает индивидуальный целевой показатель HbA1c конкретного пациента, на старте лечения могут быть избраны либо монотерапия (HbA1c превышает целевой уровень $< 1,0\%$), либо комбинированное лечение (HbA1c превышает целевой уровень $< 1,0-2,5\%$); при исходном уровне HbA1c выше целевого более чем на $2,5\%$ необходимо начинать инсулинотерапию (или комбинацию инсулина с пероральными сахароснижающими препаратами) [12].

В последние годы появились новые данные не только о патофизиологии СД2, но и о влиянии различных терапевтических стратегий на темпы прогрессирования заболевания; существуют подтверждения в пользу стартовой комбинированной терапии в связи с более выраженным влиянием на уровень HbA1c, нежели чем на монотерапии метформином [13]. Как уже подчеркивалось, с позиций патофизиологии СД2 крайне важно сохранить с момента старта сахароснижающей терапии инсулиносекреторный потенциал β -клеток поджелудочной железы, который постепенно снижается при наличии глюкозотоксичности, противостоять чему возможно при рациональной комбинированной сахароснижающей терапии. Другим существенным аспектом на данном этапе терапии СД2 является безопасность в отношении гипогликемий, что говорит о необходимости применения сахароснижающих препаратов с низким риском гипогликемии [14].

С достижением гликемического контроля на этапе старта сахароснижающей терапии и последующим его удержанием тесно связан феномен «метаболическая память», под которым понимают сохранение эффекта предшествующего гликемического контроля (хорошего или неудовлетворительного) на развитие и прогрессирование сосудистых осложнений при СД [15]. Механизм положительной «метаболической памяти» обеспечивает защиту от развития различных осложнений; профилактика микро- и макрососудистых осложнений при СД2 возможна в случае, если удастся достигнуть и поддержать целевой контроль гликемии, начиная с дебюта заболевания и как минимум в течение последующих 7–10 лет [16].

Интерес представляет метаанализ O. Phung et al. результатов 15 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), которые включали пациентов с нелеченым СД2, получавших в качестве первой линии терапии монотерапию метформином или его комбинацию с другим сахароснижающим препаратом (тиазолидиндионы, глиниды, препаратами сульфонилмочевины, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (идПП-4), ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2) [17]. Анализу были подвергнуты данные 6 693 пациентов с СД2; средний возраст составил 48,4–62,7 года, исходный уровень HbA1c – 7,2–9,9%, длительность СД2 – 1,6–4,1 года, медиана наблюдения – 6 мес. Проводилось сравнение эффективности и безопасности двух терапевтических подходов по степени снижения уровня HbA1c и риску развития гипогликемии: монотерапии метформином и комбинированной сахароснижающей терапии. Изучение профиля эффективности и безопасности показало, что комбинированная терапия позволяет достичь статистиче-

ски значимого более низкого значения HbA1c, достоверно большее число пациентов достигло целевых уровней HbA1c по сравнению с монотерапией метформином. Комбинированная терапия в дебюте заболевания препаратами с низким риском развития гипогликемий (метформин, идПП-4, ТЗД, иНГЛТ-2) предоставляет части пациентов с СД2 значительные преимущества.

КОМБИНАЦИЯ ИДПП-4 И МЕТФОРМИНА

Комбинация идПП-4 и метформина является эффективной, рациональной, хорошо изученной комбинацией. Существенным преимуществом фиксированной комбинации Галвус Мет является повышение приверженности пациентов к фармакотерапии [14, 18–20]. Вилдаглиптин и метформин являются лекарственными средствами с доказанной эффективностью и безопасностью и обеспечивают сахароснижающий эффект за счет разнонаправленного действия на патогенетические механизмы развития СД2 [20–22].

Концепция сниженного эффекта инкретиннов при СД2 послужила основанием для внедрения в клиническую практику идПП-4. Вилдаглиптин, зарегистрированный в РФ в 2008 г., нашел широкое применение в клинической практике из-за эффективного воздействия на гликемический контроль, низкого риска гипогликемии, нейтрального влияния на массу тела и хорошей переносимости. Механизм действия ингибитора ДПП-4 вилдаглиптина дополняет основные фармакологические эффекты метформина, направленные на улучшение чувствительности тканей к инсулину. Одновременное воздействие на различные патофизиологические нарушения обеспечивает высокий сахароснижающий потенциал: согласно результатам исследований снижение HbA1c может достигать $1,7\%$ [20, 23–25].

Вилдаглиптин воздействует на ведущий патофизиологический дефект СД2 – неадекватную секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы. Основная точка приложения действия препарата – это фермент ДПП-4 (сериновая протеаза). Ингибирование ДПП-4 замедляет деградацию эндогенных глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного пептида (ГИП), которые играют важную роль в регуляции секреции и синтеза инсулина β -клетками; инсулинотропные эффекты ГПП-1 и ГИП сходны и дополняют друг друга [26–29]. Продлевая активность ГПП-1, ГИП, вилдаглиптин обладает глюкозозависимым механизмом действия, благодаря чему имеет высокую степень безопасности в отношении гипогликемии, как другие идПП-4.

Механизм сахароснижающего действия вилдаглиптина включает влияние и на другое ключевое звено патогенеза СД2 – дисфункцию α -клеток поджелудочной железы [30]. Улучшая чувствительность α -клеток к глюкозе и реакцию на изменение ее уровня в плазме крови, вилдаглиптин может восстанавливать нарушенную функцию глюкагоноподобно продуцирующих клеток у больных СД2. Следует отметить, что улучшение гликемии за счет подавления секреции глюкагона дает возможность уменьшить

суточную дозу инсулина на этапе инсулинотерапии и соответственно, повышает безопасность терапии в отношении гипогликемий [30, 31].

К преимуществам вилдаглиптина относится потенциальный протективный эффект в отношении β -клеток поджелудочной железы, что важно для сохранения инсулиносекреторного потенциала β -клеток и длительного сохранения контроля гликемии [29, 32]. Механизмы подобного действия обусловлены возможностью ГПП-1 подавлять апоптоз, активировать неогенез β -клеток путем стимуляции дифференцировки клеток из дуктальных протоков поджелудочной железы и, наконец, пролиферацию β -клеток [33]. Антиапоптотическое действие ГИП на β -клетки включает в себя активацию CRE В (транскрипционного фактора, способного связывать CRE-последовательности ДНК и регулировать экспрессию генов) и протеинкиназы В [32].

Согласно метаанализу V.R. Aroda et al., среди иДПП-4 наибольшее снижение HbA1c отмечено у вилдаглиптина (-0,87% [-0,94 до -0,81]) в сравнении с другими глиптинами (линаглиптин -0,60% [-0,75 до -0,46]; саксаглиптин -0,68% [-0,78 до -0,57]; ситаглиптин -0,67% [-0,75 до -0,60] [95% ДИ]; алоглиптин -0,69% [-0,85 до -0,54]). Снижение глюкозы плазмы натощак (ГПН) также различалось на фоне применения ингибиторов ДПП-4, в частности, по среднему изменению ГПН после приема и ДПП-4. Препараты этой группы располагаются в порядке его уменьшения следующим образом: вилдаглиптин (-1,33 ммоль/л [-1,48 до -1,18]), линаглиптин (-1,04 ммоль/л [-1,59 до -0,49]); алоглиптин (-0,97 ммоль/л [-1,27 до -0,67]), ситаглиптин (-0,87 ммоль/л [-0,98 до 0,77]), саксаглиптин (-0,73 ммоль/л [-0,95 до -0,50]) при 95% ДИ [27].

Вилдаглиптин отличает нейтральный эффект в отношении массы тела, что немаловажно, ибо ее контроль у пациентов с СД2 является вторым по важности параметром после HbA1c [21, 25, 32].

Как хроническое заболевание, СД2 требует пожизненной сахароснижающей терапии, осуществляя которую необходимо учитывать вопросы долгосрочной безопасности, особенно риски сердечно-сосудистых событий [2, 4]. В крупном ретроспективном метаанализе 40 РКИ III и IV фазы вилдаглиптина (суммарно 17 446 пациентов) показано, что применение вилдаглиптина не связано с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий, включая повышение риска развития сердечной недостаточности у пациентов с СД2 [22].

Опосредованное влияние иДПП-4 на метаболизм различных пептидов (нейропептид Y, пептид Y, стромальный клеточный фактор 1 α /SDF-1 α и 1 β /CXCL12, хемотаксический белок гранулоцитов-2/CXCL6, макрофагальный хемокин/CCL22/MDC и др.), принимающих участие в различных биологических процессах, и, соответственно, модуляция их активности, по-видимому, лежат в основе внегликемических эффектов данного класса сахароснижающих препаратов. Плейотропные эффекты иДПП-4 могут воплотиться в улучшении прогноза заболевания [33–35].

Метформин – один из высокоэффективных среди неинсулиновых сахароснижающих препаратов (снижение HbA1c на 1,5–2%); вариабельность степени снижения гликемии на фоне приема метформина связана с ее исходным уровнем до начала лечения [23, 24, 36]. Выбор воздействия на инсулинорезистентность (ИР) в качестве терапевтической мишени позволяет улучшить чувствительность органов и тканей к инсулину. ИР играет существенную роль в преждевременном развитии и ускоренном прогрессировании атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, а также в увеличении риска острых макроваскулярных осложнений [37, 38].

Фармакологические эффекты метформина обусловлены несколькими механизмами действия, не связанными со стимуляцией секрецией инсулина β -клетками. Антигипергликемические эффекты метформина – это результат широкого воздействия препарата на чувствительность к инсулину на уровне инсулин-зависимых тканей. Метформин увеличивает транспортную емкость всех типов мембранных переносчиков глюкозы. Преобладающим является угнетающее влияние метформина на гепатическую продукцию глюкозы, в большей степени за счет подавления глюконеогенеза [23, 24, 36].

В основе действия метформина – уменьшение экспрессии гена, индуцирующего образование глюкозы из неуглеводных соединений за счет фосфорилирования циклического аденозинмонофосфата (цАМФ, cAMP) – коактиватора транскрипционного фактора CREB-протеина (cAMP response element-binding protein), за счет торможения поступления субстратов глюконеогенеза в гепатоциты и ингибирования ключевых ферментов глюконеогенеза (пируваткарбоксилазы, фруктозо-1,6-бисфосфатазы и глюкозо-6-фосфатазы) [39, 40].

На молекулярном уровне метформин ингибирует комплекс I дыхательной цепи митохондрий в печени, что приводит к активации аденозинмонофосфат-протеинкиназы (АМПК) – важного регулятора клеточного энергетического гомеостаза, клеточного роста, пролиферации, который координирует многочисленные метаболические пути. Под воздействием метформина АМПК активируется путем ингибирования митохондриальной дыхательной цепи и увеличения активных форм азота и повышения соотношения АМФ/АТФ внутри клетки как наиболее чувствительного индикатора энергетического статуса, что обусловлено конкурентным связыванием АМФ и АТФ с АМПК [36]. Опосредованная метформином активация АМПК приводит к восстановлению энергетического гомеостаза путем увеличения поглощения глюкозы в скелетных мышцах и подавления экспрессии ферментов глюконеогенеза в печени и повышения чувствительности к инсулину (посредством воздействия на метаболизм жиров) [39, 40].

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) также является мишенью для действия метформина. Механизм, посредством которого метформин увеличивает поглощение и утилизацию глюкозы в кишечнике, остается неясным [36, 41].

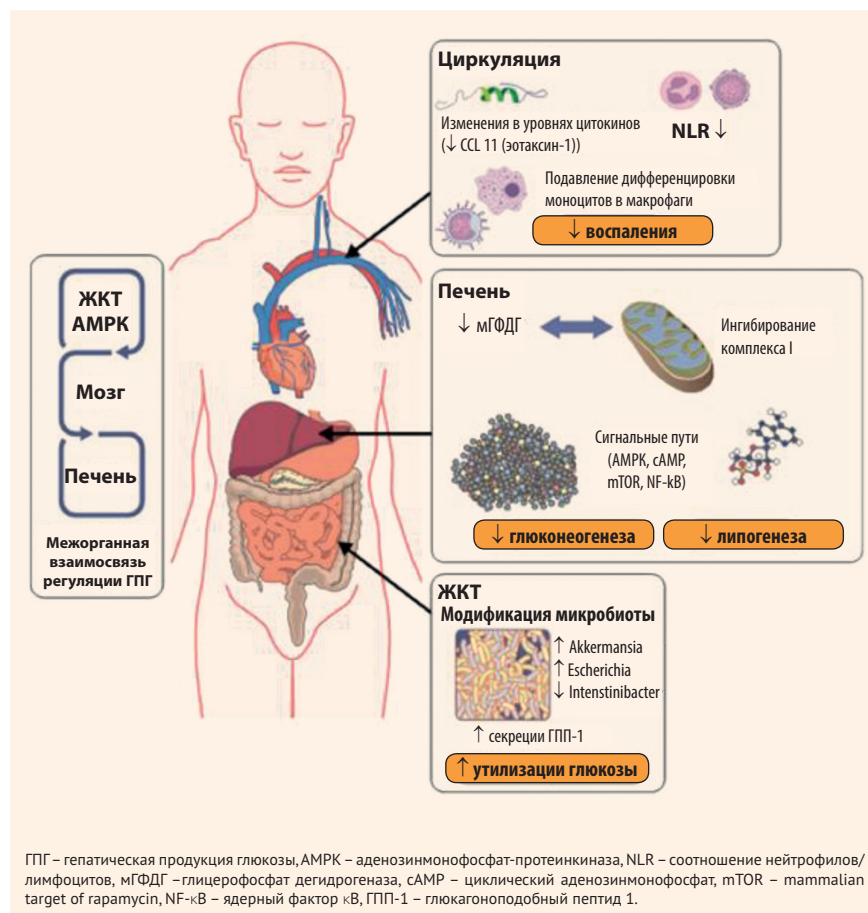
Препарат влияет на гомеостаз глюкозы посредством повышения концентрации ГПП-1 (рис. 2) [36, 42, 43]. Подобный эффект метформина на секрецию ГПП-1,

по-видимому, обусловлен несколькими механизмами: активацией Wnt-сигнальных путей в L-клетках ЖКТ, стимуляцией экспрессии генов, кодирующих рецепторы ГПП-1, ГИП в β -клетках, и увеличением экспрессии генов белков-предшественников – проглюкагона, проглукана. Несколько исследований *in vivo* на животных моделях и людях показали связанное с метформином снижение активности ДПП-4 [36, 44]. Есть мнение, что посредством изменения метаболизма желчных кислот метформин может также стимулировать секрецию ГПП-1; выступая в качестве активатора АМПК, препарат потенциально может оказывать воздействие на пул желчных кислот через фарнезоидный рецептор (FXR) – ключевой регулятор метаболизма глюкозы и липидов [45].

Со времени исследования UKPDS накапливается все больше доказательств того, что терапия метформином может снижать риски развития сердечно-сосудистых осложнений [46, 47]. В частности, не только уменьшает показатели общей смертности больных, а также смертности, связанной с СД и инфарктом миокарда, но и на 15% снижает частоту госпитализаций в течение года у больных СД2 и сердечной недостаточностью в сравнении с другими сахароснижающими препаратами [46]. Накапливается все больше данных о кардиопротективных эффектах метформина, которые могут быть обуслов-

лены эффектами препарата в отношении метаболизма липидов, функции эндотелия, кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, системы гемостаза, реологии крови и сосудистой реактивности (табл. 2) [23, 36, 48].

● **Рисунок 2.** Гликемические и негликемические эффекты метформина (адаптировано по G. Rena [36])
● **Figure 2.** Glycemic and non-glycemic effects of metformin (adapted from G. Rena [36])



● **Таблица 2.** Потенциальные молекулярные механизмы, вовлеченные в кардиопротективный эффект метформина
● **Table 2.** Potential molecular mechanisms involved in the cardioprotective effect of metformin

Кардиопротективные эффекты в отношении ССЗ			
Инфаркт миокарда	Гипертрофия миокарда	Сердечная недостаточность	Диабетическая кардиомиопатия
↓ Эндотелиальной дисфункции ↓ Продукции АФК ↓ НАДФН-оксидазы ↑ MnSOD ↑ PGC-1 α , eNOS ↓ Стресса ER ↓ КПГ ↓ ICAM-1 ↓ VCAM-1 ↓ mPTP ↑ Аденозина ↓ Апоптоза	↓ Синтеза белков (mTOR, eEF2K) ↓ Транскрипции (NFAT, MAPK)	↓ Эндотелиальной дисфункции ↑ PGC-1 α , eNOS ↓ Апоптоза ↓ Фиброза ↓ TGF- β	↓ Эндотелиальной дисфункции ↓ Апоптоза ↑ Аутофагии ↑ Метаболического обмена ↑ Утилизации глюкозы ↑ Чувствительности к инсулину ↓ Фиброза ↓ TGF- β ↓ NOS ↓ Продукции АФК

Примечание. АФК – активные формы кислорода, НАДФН – никотинамидадениндинуклеотидфосфат, MnSOD – митохондриальная марганцевая супероксиддисмутаза, PGC-1 α 1 альфа – ко-активатор гамма-рецептора, eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота, ER – эндоплазматический ретикулум, КПГ – конечные продукты гликирования, ICAM-1 – молекула межклеточной адгезии-1, VCAM-1 – сосудистая молекула клеточной адгезии 1, mPTP – митохондриальная Са²⁺-зависимая пора, PGC-1 α – альфа-1-коактиватор гамма-рецептора, mTOR – мишень рапамицина млекопитающих, eEF2K – киназа фактора-2 элонгации эукариот, NFAT – нуклеарный фактор активированных Т-лимфоцитов, MAPK – митоген-активируемые протеинкиназы, TGF- β – трансформирующий фактор роста β (цит. по L. Nesti).

Как уже подчеркивалось, большое внимание в современной диабетологии придается изучению влияния различных терапевтических подходов на темпы прогрессирования заболевания с позиции улучшения прогноза и длительного сохранения целевого гликемического контроля. Наиболее глубоко вопросы эффективности ранней комбинированной терапии освещены в 5-летнем исследовании VERIFY – первом исследовании по изучению долгосрочных клинических преимуществ стратегии ранней комбинированной терапии при впервые выявленном СД2 [49]. В исследовании VERIFY изучалась долговременная эффективность и безопасность двух подходов к лечению СД2: ранней комбинированной терапии метформином и вилдаглиптином в сравнении с традиционным поэтапным подходом с назначением метформина в качестве стартовой терапии и добавлением вилдаглиптина после того, как монотерапия метформином перестает обеспечивать надлежащий гликемический контроль (рис. 3).

Это международное рандомизированное двойное слепое исследование было инициировано для оценки длительного эффекта ранней комбинации метформина с вилдаглиптином и определения оптимальной схемы инициации сахароснижающей терапии при впервые выявленном СД2. В исследовании приняли участие пациенты ($n = 2\,001$) из 34 стран мира с недавно диагностированным СД2 (≤ 24 мес.), ранее не получавшие сахароснижающей терапии или принимавшие метформин не более 4 нед. с HbA1c в пределах 6,5–7,5% и ИМТ – 22–40 кг/м^2 . Участники исследования были рандомизированы на две группы: первая группа – поэтапной интенсификации (монотерапия метформином) и вторая группа – ранней комбинированной терапии (метформин с вилдаглиптином). Первичной конечной точкой исследования являлось время до неудачи стартовой терапии, дополнительной конечной точкой – время для необходимости старта

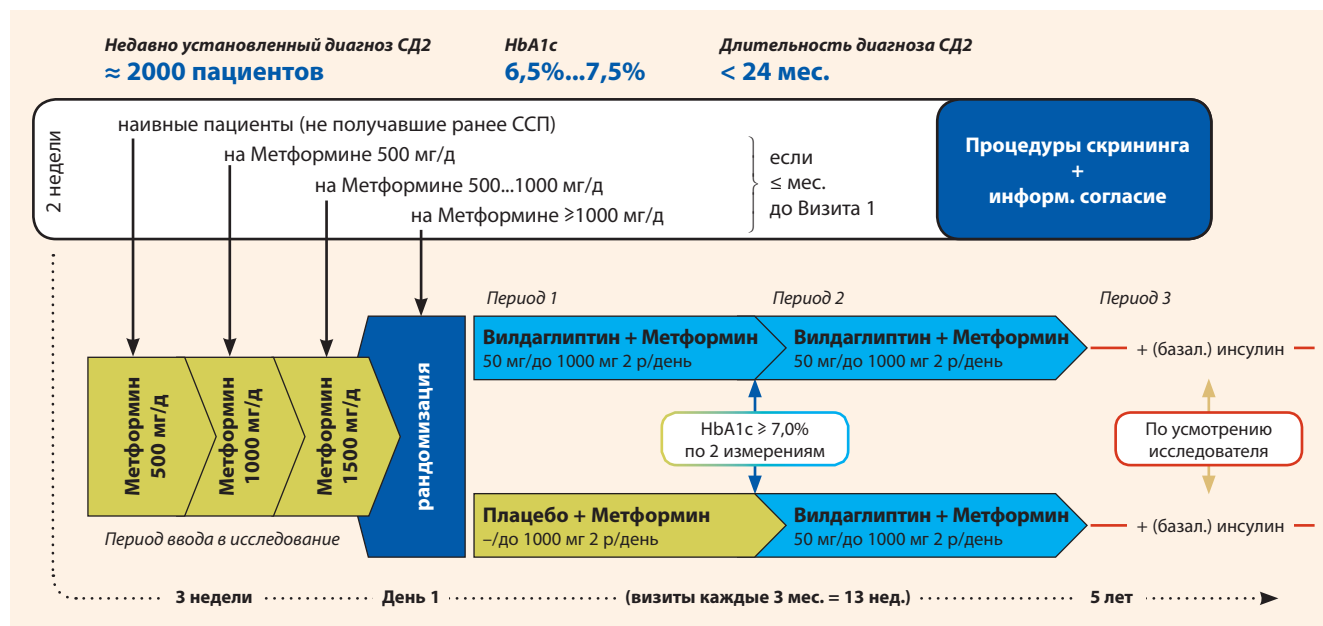
инсулинотерапии (частоту неудачи терапии рассчитывали для каждой стратегии лечения путем оценки доли пациентов с неудачей терапии относительно всего количества пациентов в соответствующей группе). Согласно дизайну исследования, при отсутствии достижения целевых значений гликемии (первичная неудача, определялась по уровню $\text{HbA1c} \geq 7,0\%$, измеряемому дважды последовательно с интервалом 13 нед.) у пациентов первой группы к их терапии добавлялся вилдаглиптин (период 1). Ухудшение контроля гликемии в обеих группах в дальнейшем (вторичная неудача, уровень HbA1c дважды более 7%) корректировалось инсулинотерапией в соответствии с локальными рекомендациями (период 1) [50].

Согласно результатам исследования VERIFY стратегия стартовой комбинированной терапии метформином с вилдаглиптином имела значимые клинические преимущества. Первичная конечная точка исследования была достигнута с достоверным 49%-ным снижением относительного риска по временному интервалу до момента наступления неэффективности комбинированной терапии (первая неудача) в сравнении с монотерапией метформином (отношение рисков (ОР): 0,51, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,45, 0,58); $p < 0,0001$). Причем раннее назначение комбинированной терапии метформином с вилдаглиптином по сравнению с монотерапией метформином обеспечивает снижение риска потери контроля HbA1c вне зависимости от исходного уровня HbA1c , индекса массы тела, возраста, пола, почечной функции [51].

Кроме того, стратегия ранней комбинированной терапии продемонстрировала более низкую частоту вторичной неудачи, оцениваемую в периоде, когда уже все пациенты получали комбинированную терапию (ОР: 0,74, 95% ДИ (0,63, 0,86); $p < 0,0001$). Важно отметить, что при стартовой терапии вилдаглиптином и метформином у

● **Рисунок 3.** Дизайн исследования VERIFY (адапт. из S.S. Schwartz et al. [6])

● **Figure 3.** VERIFY study design (adapted from S.S. Schwartz et al. [6])



пациентов наблюдались более низкие уровни HbA1c (в т. ч. менее 6,0, 6,5 или 7,0% в зависимости от целевых значений) в течение всех 5 лет наблюдения по сравнению с теми пациентами, кому комбинированная терапия была назначена только после неудачной монотерапии метформином. Общий профиль безопасности и переносимости был сходным в изучаемых подходах к лечению. 80% пациентов завершили все визиты исследования в течение 5 лет.

Основные результаты исследования VERIFY показали важные для клинической практики выводы [51]:

■ При раннем назначении комбинированной терапии вилдаглиптином с метформином риск неудачи стартовой терапии был в два раза ниже (на 49%) по сравнению с начальной монотерапией метформином.

■ Медиана времени до подтверждения первой неудачи составила 3 года для группы поэтапной интенсификации и более 5 лет для группы ранней комбинированной терапии.

■ При применении ранней комбинированной терапии для всех пациентов риск неудачи второй линии терапии был ниже на 26%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует отметить, что применение стратегии ранней комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином у пациентов с впервые выявленным СД2 ведет к значимому и стабильному улучшению отдаленных показателей устойчивости гликемического контроля в сравнении со стратегией поэтапной интенсификации сахароснижающей терапии. Комбинированная сахароснижающая терапия является важным направлением в терапии пациентов с впервые выявленным СД2.



Поступила / Received 03.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised 22.08.2020

Принята в печать / Accepted 28.08.2020

Список литературы / References

- Dedov I., Shestakova M., Benedetti M.M., Simon D., Pakhomov I., Galstyan G. Prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study). *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;115:90–95. doi: 10.1016/j.diabres.2016.02.010.
- Echouffo-Tcheugui J.B., Kengne A.P. On the importance of global cardiovascular risk assessment in people with type 2 diabetes. *Prim Care Diabetes.* 2013;7(2):95–102. doi: 10.1016/j.pcd.2013.03.002.
- Papatheodorou K., Papanas N., Banach M., Papazoglou D., Edmonds M. Complications of Diabetes. *J Diabetes Res.* 2016;2016:6989453. doi: 10.1155/2016/6989453.
- Bloomgarden Z.T. Cardiovascular disease in diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31(6):1260–1266. doi: 10.2337/dc08-zb06.
- Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil H.A. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1577–1589. doi: 10.1056/nejmoa0806470.
- Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E., Grant S.F., Gavin J.R. 3rd, Aguilar R.B. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -cell-centric classification schema. *Diabetes Care.* 2016;39(8):129–130. doi: 10.2337/dc15-1585.
- Shim W.S., Kim S.K., Kim H.J., Kang E.S., Ahn C.W., Lim S.K. et al. Decremental of postprandial insulin secretion determines the progressive nature of type-2 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(4):615–622. doi: 10.1530/eje.1.02249.
- Kahn S.E. The relative contributions of insulin resistance and β -cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2003;46(1):3–19. doi: 10.1007/s00125-002-1009-0.
- Yu S., Schwab P., Bian B., Radican L., Tunceli K. Use of Add-on Treatment to Metformin Monotherapy for Patients with Type 2 Diabetes and Suboptimal Glycemic Control: A U.S. Database Study. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016;22(3):272–280. doi: 10.18553/jmcp.2016.22.3.272.
- Brown J.B., Conner C., Nichols G.A. Secondary failure of metformin monotherapy in clinical practice. *Diabetes Care.* 2010;33(3):501–506. doi: 10.2337/dc09-1749.
- Moses R.G. Combination therapy for patients with type 2 diabetes: repaglinide in combination with metformin. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2010;5(3):331–342. doi: 10.1586/eem.10.17.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больных сахарным диабетом. 9-й выпуск. *Сахарный диабет.* 2019;22(1S1):1–144. Режим доступа: <https://diabetmed.net/wp-content/uploads/2019/12/12211-29550-6-PB.pdf>. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. (eds.). Standards of specialized diabetes care. 9th ed. *Sakharnii Diabet = Diabetes Mellitus.* 2019;22(1S1):1–144. (In Russ.) Available at: <https://diabetmed.net/wp-content/uploads/2019/12/12211-29550-6-PB.pdf>.
- Bianchi C., Daniele G., Dardano A., Miccoli R., Del Prato S. Early combination therapy with oral glucose-lowering agents in type 2 diabetes. *Drugs.* 2017;77(3):247–264. doi: 10.1007/s40265-017-0694-4.
- Liu Y., Hong T. Combination therapy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin in type 2 diabetes: rationale and evidence. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(2):111–117. doi: 10.1111/dom.12128.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Феномен «метаболической памяти» в прогнозировании риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете. *Терапевтический архив.* 2015;87(10):4–10. doi: 10.17116/terarkh201587104-10.
- Dedov I.I., Shestakova M.V. The metabolic memory phenomenon in predicting a risk for vascular complications in diabetes mellitus. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2015;87(10):4–10. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201587104-10.
- Ceriello A., Ihnat M.A., Thorpe J.E. The metabolic memory: is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J Clin Metab.* 2009;94(2):410–415. doi: 10.1210/jc.2008-1824.
- Phung O.J., Sobieraj D.M., Engel S.S., Rajpathak S.N. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(5):410–417. doi: 10.1111/dom.12233.
- Rozenfeld Y., Hunt J.S., Plauschinat C., Wong K.S. Oral antidiabetic medication adherence and glycemic control in managed care. *Am J Manag Care.* 2008;14:71–75. Available at: <https://www.ajmc.com/journals/issue/2008/2008-02-vol14-n2/feb08-2832p071-075>.
- Khunti N., Khunti N., Khunti K. Adherence to type 2 diabetes management. *Br J Diabetes.* 2019;19(2):99–104. doi: 10.15277/bjd.2019.223.
- Tahrani A.A., Piya M.K., Barnett A.H. Drug evaluation: vildagliptin-metformin single-tablet combination. *Adv Ther.* 2009;26(20):138–154. doi: 10.1007/s12325-009-0010-0.
- Cai L., Cai Y., Lu Z.J., Zhang Y., Liu P. The efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Pharm Ther.* 2012;37(4):386–398. doi: 10.1111/j.1365-2710.2011.01323.x.
- McInnes G., Evans M., Del Prato S., Stumvoll M., Schweizer A., Lukashovich V. et al. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(11):1085–1092. doi: 10.1111/dom.12548.
- Rojas L.B., Gomes M.B. Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2013;5(1):6. doi: 10.1186/1758-5996-5-6.
- Markowicz-Piasecka M., Huttunen K.M., Mateusiak L., Mikiciuk-Olasik E., Sikora J. Is Metformin a Perfect Drug? Updates in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Curr Pharm Des.* 2017;23(17):2532–2550. doi: 10.2174/1381612822666161201152941.
- Schweizer A., Couturier A., Foley J.E., Dejager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reduction in HbA1c over 1 year in drug-naïve patients with type 2 Diabetes. *Diabet Med.* 2007;24(9):955–961. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02191.x.
- Pratley R.E., Salsali A. Inhibition of DPP-4: a new therapeutic approach for the treatment of type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(4):919–931. doi: 10.1185/030079906x162746.
- Aroda V.R., Henry R.R., Han J., Huang W., DeYoung M.B., Darsow T., Hoogwerf B.J. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: Meta-analysis and systematic review. *Clin Ther.* 2012;34(6):1247–1258.e22. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.04.013.
- Deacon C.F., Holst J.J. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: comparison, efficacy and safety. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14(15):2047–2058. doi: 10.1517/14656566.2013.824966.

29. DeFronzo R.A. Current issues in the treatment of type 2 diabetes. Overview of newer agents: where treatment is going. *Am J Med.* 2010;123(3 Suppl):S38–S48. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.12.008.
30. Liu Y, Hong T. Combination therapy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin in type 2 diabetes: rationale and evidence. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(2):111–117. doi: 10.1111/dom.12128.
31. Balas B, Baig M.R., Watson C., Dunning B.E., Ligueros-Saylan M., Wang Y. et al. The dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin suppresses endogenous glucose production and enhances islet function after single-dose administration in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(4):1249–1255. doi: 10.1210/jc.2006-1882.
32. Samraj G.P. Vildagliptin for the treatment of diabetes. *Therapy.* 2011;8(6):703–719. Available at: <https://www.openaccessjournals.com/articles/vildagliptin-for-the-treatment-of-diabetes.pdf>.
33. Chon S, Gautier J.F. An Update on the Effect of Incretin-Based Therapies on β -Cell Function and Mass. *Diabetes Metab J.* 2016;40(2):99–114. doi: 10.4093/dmj.2016.40.2.99.
34. Kim N.H., Yu T., Lee D.H. The nonglycemic actions of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Biomed Res Int.* 2014;2014:368703. doi: 10.1155/2014/368703.
35. Chrysant S.G., Chrysant G.S. Clinical implications of cardiovascular preventing pleiotropic effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am J Cardiol.* 2012;109(11):1681–1685. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.01.398.
36. Rena G., Hardie G.G., Pearson E.A. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia.* 2017;60(9):1577–1585. doi: 10.1007/s00125-017-4342-z.
37. McFarlane S.L., Banerji M., Sowers J.R. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):713–718. doi: 10.1210/jcem.86.2.7202.
38. Ormazabal V., Nair S., Elfeky O., Aguayo C., Salomon C., Zuñiga F.A. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):122. doi: 10.1186/s12933-018-0762-4.
39. Towler M.C., Hardie D.G. AMP-Activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling. *Circ Res.* 2007;100(3):328–341. doi: 10.1161/01.RES.0000256090.42690.05.
40. He L., Sabet A., Djedjos S., Miller R., Sun X., Hussain M.A. et al. Metformin and insulin suppress hepatic gluconeogenesis through phosphorylation of CREB binding protein. *Cell.* 2009;137(4):635–646. doi: 10.1016/j.cell.2009.03.016.
41. McCreight L.J., Bailey C.J., Pearson E.R. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia.* 2016;59(3):426–435. doi: 10.1007/s00125-015-3844-9.
42. Preiss D., Dawed A., Welsh P., Heggie A., Jones A.G., Dekker J. et al. Sustained influence of metformin therapy on circulating glucagon-like peptide-1 levels in individuals with and without type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(3):356–363. doi: 10.1111/dom.12826.
43. DeFronzo R.A., Buse J.B., Kim T., Burns C., Skare S., Baron A., Fineman M. Once-daily delayed-release metformin lowers plasma glucose and enhances fasting and postprandial GLP-1 and PYY: results from two randomized trials. *Diabetologia.* 2016;59(8):1645–1654. doi: 10.1007/s00125-016-3992-6.
44. Hinke S.A., Kühn-Wache K., Hoffmann T., Pederson R.A., McIntosh C.H., Demuth H.U. Metformin effects on dipeptidylpeptidase IV degradation of glucagon-like peptide-1. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;291(5):1302–1308. doi: 10.1006/bbrc.2002.6607.
45. Lien F., Berthier A., Bouchaert E., Gheeraert C., Alexandre J., Porez G. et al. Metformin interferes with bile acid homeostasis through AMPK–FXR crosstalk. *J Clin Invest.* 2014;124(3):1037–1051. doi: 10.1172/JCI68815.
46. Scarpello J.H. Improving survival with metformin: the evidence base today. *Diabetes Metab.* 2003;29(4 Pt 2):6S36–6S43. doi: 10.1016/s1262-3636(03)72786-4.
47. Holden S.E., Jenkins-Jones S., Currie C.J. Association between Insulin Monotherapy versus Insulin plus Metformin and the Risk of All-Cause Mortality and Other Serious Outcomes: A Retrospective Cohort Study. *PLoS One.* 2016;11(5):e0153594. doi: 10.1371/journal.pone.0153594.
48. Nesti L., Natali A. Metformin effects on the heart and the cardiovascular system: A review of experimental and clinical data. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(8):657–669. doi: 10.1016/j.numecd.2017.04.009.
49. Del Prato S., Foley J.E., Kothny W., Kozlovski P., Stumvoll M., Paldanius P.M., Matthews D.R. Study to determine the durability of glycaemic control with early treatment with a vildagliptin-metformin combination regimen vs. standard-of-care metformin monotherapy-the VERIFY trial: a randomized double-blind trial. *Diabet Med.* 2011;31(10):1178–1184. doi: 10.1111/dme.12508.
50. Matthews D.R., Paldanius P.M., Proot P., Foley J.E., Stumvoll M., Del Prato S. Baseline characteristics in the VERIFY study: a randomized trial assessing the durability of glycaemic control with early vildagliptin-metformin combination in newly diagnosed Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2019;36(4):505–513. doi: 10.1111/dme.13886.
51. Matthews D.R., Paldanius P.M., Proot P., Chiang Y., Stumvoll M., Del Prato S. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2019;394(10208):1519–1529. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32131-2.

Информация об авторах:

Бирюкова Елена Валерьевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; SPIN-код: 3700-9150; e-mail: lana@obsudim.ru

Морозова Ирина Анатольевна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела эндокринных и метаболических заболеваний, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; e-mail: I.morozova@mknc.ru

Родионова Светлана Владимировна, врач-эндокринолог клиники женского здоровья, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; e-mail: s.rodionowa.2011@yandex.ru

Information about the authors:

Elena V. Biryukova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of Department of Endocrinology and Diabetology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: lana@obsudim.ru

Irina A. Morozova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Associate, Department of Endocrine and Metabolic Disorders, Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Moscow Health Department; 86, Entuziastov Highway, Moscow, 111123, Russia; e-mail: I.morozova@mknc.ru

Svetlana V. Rodionova, Endocrinologist, Women's Health Clinic, Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Moscow Health Department; 86, Entuziastov Highway, Moscow, 111123, Russia; e-mail: s.rodionowa2011@yandex.ru

Содержание адипокинов у женщин с гипотиреозом и сахарным диабетом 2-го типа

А.Ф. Вербовой✉, ORCID: 0000-0001-6123-5610, e-mail: andreyy.verbovoyy@rambler.ru

Т.В. Ломонова, ORCID: 0000-0001-6601-5043, e-mail: t.lomonova@mail.ru

Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме

Введение. Сахарный диабет (СД) 2-го типа и гипотиреоз являются наиболее распространенными эндокринными патологиями. Эти заболевания ассоциированы с атерогенной дислипидемией, инсулинорезистентностью и избыточной массой тела.

Цель исследования. Оценить взаимосвязь адипокинов и гормонально-метаболических показателей у женщин с гипотиреозом, СД 2-го типа и их сочетанием.

Материалы и методы. Было обследовано 119 женщин в возрасте от 45 до 74 лет: 42 женщины с первичным гипотиреозом, 38 женщин с СД 2-го типа и 39 женщин с сочетанием СД 2-го типа и гипотиреоза. Всем пациентам было проведено антропометрическое обследование, исследованы показатели липидного, углеводного обмена, а также содержание адипонектина, лептина и резистина.

Результаты. У женщин с СД 2-го типа и его сочетанием с гипотиреозом выявлены гипергликемия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность. Во всех группах установлено повышение общего холестерина, триглицеридов, коэффициента атерогенности. У обследованных женщин с сочетанием гипотиреоза и СД 2-го типа установлено снижение уровня адипонектина и повышение лептина. У больных гипотиреозом и больных СД 2-го типа выявлены снижение уровня адипонектина и повышение лептина и резистина.

Обсуждение. Наиболее выраженные гиперинсулинемия и инсулинорезистентность установлены в группе пациенток с сочетанием гипотиреоза и СД 2-го типа. При этом сочетание СД 2-го типа и гипотиреоза у обследованных женщин, по нашим данным, не усугубляло нарушения липидного обмена. У женщин с сочетанием заболеваний на фоне висцерального ожирения гипoadипонектинемия и гиперлептинемия были наиболее выражены. Уровень резистина в данной группе положительно коррелировал с уровнем инсулина и индексом инсулинорезистентности.

Заключение. У женщин с гипотиреозом, СД 2-го типа и их сочетанием установлены атерогенная дислипидемия, гиперлептинемия и гипoadипонектинемия. Гипoadипонектинемия и гиперлептинемия участвуют в развитии атерогенной дислипидемии у женщин с первичным гипотиреозом.

Ключевые слова: адипокины, инсулинорезистентность, атерогенная дислипидемия, сахарный диабет 2-го типа, гипотиреоз

Для цитирования: Вербовой А.Ф., Ломонова Т.В. Содержание адипокинов у женщин с гипотиреозом и сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет.* 2020;(21):170–177. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-170-177.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The content of adipokines in women with hypothyroidism and type 2 diabetes mellitus

Andrey F. Verbovoy✉, ORCID: 0000-0001-6123-5610, e-mail: andreyy.verbovoyy@rambler.ru

Tatyana V. Lomonova, ORCID: 0000-0001-6601-5043, e-mail: t.lomonova@mail.ru

Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract

Introduction. Type 2 diabetes mellitus (DM) and hypothyroidism are the most common endocrine pathologies. These diseases are associated with atherogenic dyslipidemia, insulin resistance, and overweight.

Aim. To assess the relationship between adipokines and hormone-metabolic parameters in women with hypothyroidism, type 2 diabetes mellitus and their combination.

Materials and methods. We examined 119 women aged 45 to 74 years: 42 women with primary hypothyroidism, 38 women with type 2 diabetes and 39 women with a combination of type 2 diabetes and hypothyroidism. All patients underwent an anthropometric examination, studied the indicators of lipid and carbohydrate metabolism, the content of adiponectin, leptin and resistin.

Results. In women with type 2 diabetes and its combination with hypothyroidism, hyperglycemia, hyperinsulinemia, and insulin resistance were revealed. In all groups, an increase in total cholesterol, triglycerides, atherogenic coefficient was found. The examined women with a combination of hypothyroidism and type 2 diabetes mellitus had a decreased level of adiponectin and an increased level of leptin. In patients with hypothyroidism and patients with type 2 diabetes, a decrease in adiponectin levels and an increase in leptin and resistin were revealed.

Discussion. The most pronounced hyperinsulinemia and insulin resistance were found in the group of patients with a combination of hypothyroidism and type 2 diabetes. At the same time, the combination of type 2 diabetes and hypothyroidism in the examined women, according to our data, did not aggravate lipid metabolism disorders. Against the background of visceral

obesity in women with a combination of diseases, hypoadiponectinemia and hyperleptinemia were most pronounced. In this group, the level of resistin was positively correlated with the level of insulin and the index of insulin resistance.

Conclusion. In women with hypothyroidism, type 2 diabetes and their combination, atherogenic dyslipidemia, hyperleptinemia, and hypoadiponectinemia were established. Hypoadiponectinemia and hyperleptinemia are involved in the development of atherogenic dyslipidemia in women with primary hypothyroidism.

Keywords: adipokines, insulin resistance, atherogenic dyslipidemia, type 2 diabetes, hypothyroidism

For citation: Verbovoy A.F., Lomonova T.V. The content of adipokines in women with hypothyroidism and type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):170–177. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-170-177.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) и первичный гипотиреоз являются наиболее распространенными эндокринными патологиями. Численность больных СД постоянно увеличивается и за последние 10 лет она возросла более чем в 2 раза. По данным Международной диабетической федерации (IDF), в настоящее время около 463 млн человек во всем мире живут с диабетом¹. При этом 90–95% больных СД составляют пациенты с СД 2-го типа. Распространенность манифестного гипотиреоза в популяции составляет от 0,1 до 3% и значительно увеличивается среди женщин старшего возраста (до 12–20%) [1]. Гипотиреоз, как и СД 2-го типа, обычно характеризуется ожирением, инсулинорезистентностью, дислипидемией, атеросклерозом [2].

В настоящее время установлено, что жировой ткани, наряду с функцией депонирования, присуща и секреторная активность – синтез адипокинов. Адипокины принимают участие в регуляции метаболизма, процессах воспаления, адаптации организма к различным внешним воздействиям, что сделало их объектом большого числа исследований, проводимых в последнее время [3, 4].

Цель исследования. Оценить взаимосвязь адипокинов и гормонально-метаболических показателей у больных с гипотиреозом, сахарным диабетом 2-го типа и их сочетанием.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было обследовано 119 женщин в возрасте от 45 до 74 лет. В первую группу вошли 42 женщины с первичным манифестным гипотиреозом, медиана возраста которых составила 58,00 [52,00; 62,25] лет, ИМТ – 27,91 [24,33; 31,36] кг/м². Вторую группу составили 38 женщин с СД 2-го типа, медиана возраста которых была 60,00 [55,00; 64,00] лет, а ИМТ – 31,98 [28,75; 36,03] кг/м². В третью группу вошли 39 женщин с сочетанием СД 2-го типа и гипотиреоза, медиана возраста которых составила 64,00 [60,25; 68,00] года, а ИМТ – 32,59 [28,65; 36,40] кг/м². Контролем служили результаты обследования 37 практически здоровых женщин. В первую (младшую) контрольную группу вошли 22 женщины с медианой возраста 21,00 [20,00; 22,00] год, а ИМТ – 20,28 [19,26; 21,49] кг/м². Вторую (старшую) контрольную группу составили 15 жен-

щин с медианой возраста 51,00 [47,00; 57,00] год и ИМТ – 28,00 [23,90; 35,00] кг/м².

Диагноз «сахарный диабет 2-го типа» ставился на основании критериев ВОЗ (2013)². Диагноз первичного гипотиреоза был установлен в соответствии с классификацией гипотиреоза, на основании данных клинико-лабораторного обследования [5]. Диагноз «ИБС, стенокардия напряжения» ставился кардиологом согласно рекомендациям ВНОК (2008). Диагноз «артериальная гипертензия» верифицировался в соответствии с рекомендациями ВНОК по диагностике и лечению артериальной гипертензии (2010). За месяц до включения в исследование пациентам была временно отменена гиполлипидемическая терапия.

В группе обследованных с СД 2-го типа диабетическая ретинопатия была установлена у 6 больных (15,8%), диабетическая полинейропатия – у 20 больных (52,6%). У 26 (68,4%) пациенток с СД 2-го типа наблюдалась артериальная гипертензия I и II стадии. ИБС, стенокардия напряжения I и II функционального класса была диагностирована у 15 женщин (39,5%). ОНМК в анамнезе имела 1 больная (2,6%), перенесенный инфаркт миокарда – 2 больных (5,3%). Все обследованные в данной группе в качестве сахароснижающей терапии получали таблетированные препараты (бигуаниды, производные сульфонилмочевины, ингибиторы дипептидилпептидазы-4).

В группе женщин с гипотиреозом все обследованные получали лечение препаратами левотироксина. Медиана дозы левотироксина составила 62,5 [31,25; 93,75] мкг, уровня тиреотропного гормона (ТТГ) – 1,73 [0,81; 3,89] мМЕ/л, Т4св. – 12,97 [10,83; 15,28] пмоль/л. У 32 (76,2%) женщин причиной гипотиреоза был хронический аутоиммунный тиреодит, у 10 (23,8%) женщин снижение функции щитовидной железы было послеоперационным. Среди сопутствующих заболеваний у пациенток в этой группе были установлены: гипопаратиреоз – у 6 (14,3%), ИБС, стенокардия напряжения I и II функционального класса – у 10 (23,8%), артериальная гипертензия I и II стадии – у 16 (38,1%) обследованных.

Среди пациенток с сочетанием СД 2-го типа и гипотиреоза диабетическая полинейропатия была диагностирована у 32 больных (82,05%), диабетическая ретинопатия – у 17 (43,6%) больных. У 25 пациенток (64,1%) была установлена ИБС, стенокардия напряжения I и II функционального класса, у 28 пациенток (71,8%) – артериальная

¹ IDF Diabetes Atlas. 9th ed. 2019. Available at: <https://diabetesatlas.org/en/sections/individual-social-and-economic-impact.html>.

² IDF Diabetes Atlas. 9th ed. 2019. Available at: <https://diabetesatlas.org/en/sections/individual-social-and-economic-impact.html>.

гипертензия I и II стадии. Перенесенный инфаркт миокарда был в анамнезе у 5 больных (12,8%), ОНМК – у 3 (7,7%) пациенток. Причиной гипотиреоза у 26 женщин (66,7%) в данной группе был хронический аутоиммунный тиреоидит, у 13 женщин (33,3%) гипотиреоз был послеоперационным. Послеоперационный гипопаратиреоз был диагностирован у 2 пациенток (5,1%). Все обследованные получали терапию препаратами левотироксина. Медиана дозы левотироксина составила 100,0 [50,0; 106,25] мкг, уровня ТТГ – 2,06 [0,78; 3,68] мМЕ/л, Т4св. – 12,75 [11,29; 14,98] пмоль/л. В качестве сахароснижающей терапии 20 пациенток этой группы (51,3%) получали таблетированные препараты, 10 (25,6%) – находились на инсулинотерапии. 9 (23,1%) женщин получали пероральные сахароснижающие препараты в комбинации с инсулином.

Было установлено, что в группе женщин с сочетанием гипотиреоза и СД 2-го типа достоверно чаще встречались диабетическая ретинопатия ($\chi^2 = 7,101$; $p = 0,008$), диабетическая полинейропатия ($\chi^2 = 7,598$; $p = 0,006$) и ИБС ($\chi^2 = 4,677$; $p = 0,031$) относительно группы с СД 2-го типа. Сравнение частоты осложнений в группе относительно обследованных с гипотиреозом выявило достоверно более высокую частоту ИБС ($\chi^2 = 11,084$; $p = 0,000$) и артериальной гипертензии ($\chi^2 = 6,928$; $p = 0,009$) у женщин с сочетанием заболеваний.

Всем женщинам было проведено антропометрическое обследование – измерены рост, вес, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ) с последующим расчетом соотношения ОТ/ОБ и индекса массы тела (ИМТ) по формуле [ВОЗ, 1997]: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Степень ожирения оценивалась по классификации ВОЗ (1997): при значении ИМТ 25–29,9 кг/м² диагностировали избыточную массу тела, 30–34,9 кг/м² – I степень ожирения, 35–39,9 кг/м² – II степень ожирения, 40 кг/м² и более – III степень ожирения. Тип ожирения определяли по соотношению ОТ/ОБ: глутеофemorальный тип у женщин диагностировали при ОТ/ОБ менее 0,85, абдоминальный – при ОТ/ОБ – 0,85 и более.

Всем обследованным был произведен забор венозной крови натощак. Определялись уровни иммунореактивного инсулина (ИРИ), глюкозы, общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХСЛПВП). На основании полученных данных по формуле: $\text{КА} = (\text{ОХС} - \text{ХСЛПВП}) / \text{ХСЛПВП}$ рассчитывали коэффициент атерогенности (КА). Инсулинорезистентность (ИР) оценивали по индексу HOMA-IR, который рассчитывался по формуле: $\text{HOMA-IR} = \text{ИРИ} \times \text{глюкемия натощак} / 22,5$. Также у всех пациентов исследована концентрация адипонектина, лептина и резистина в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью Microsoft Excel 2007 и пакета программ SPSS 11.5 (SPSS Inc., США). Оценивали нормальность распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка. Полученные количественные признаки имели распределение, отличное от нормального, в связи с чем статисти-

ческую обработку данных осуществляли непараметрическими методами. При описании полученных результатов использовали медиану, 25-й и 75-й процентиля (Me [25; 75]). Достоверность различий между группами оценивали с помощью критерия Манна – Уитни. Для корреляционного анализа использовали критерий Спирмена. Для анализа качественных признаков строились таблицы сопряженности с расчетом критерия χ^2 . При проверке всех гипотез использовался уровень значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты антропометрического обследования пациенток представлены в *табл. 1*. У женщин с СД 2-го типа и с сочетанием его с гипотиреозом ИМТ достоверно превышал контрольные значения и соответствовал I степени ожирения ($p < 0,05$). В группе пациенток с гипотиреозом ИМТ достоверно превышал значения только младшей контрольной группы и соответствовал избыточной массе тела ($p < 0,001$). У женщин во всех трех группах отношение ОТ/ОБ превышало 0,85, что свидетельствовало о наличии у них абдоминального типа распределения жировой ткани.

При анализе показателей углеводного обмена (*табл. 2*) установлено, что уровень гликемии в группах женщин с СД 2-го типа и его сочетанием с гипотиреозом достоверно превышал аналогичные показатели относительно обеих контрольных групп ($p < 0,001$). При этом максимальные значения гликемии натощак были в группе пациенток с сочетанием гипотиреоза и СД 2-го типа. В группе больных гипотиреозом уровень глюкозы плазмы натощак достоверно превышал аналогичный показатель младшей контрольной группы ($p < 0,001$), но при этом не выходил за границы нормального диапазона. У обследованных женщин с СД 2-го типа и его сочетанием с гипотиреозом установлена инсулинорезистентность, которая сопровождалась компенсаторной гиперинсулинемией. Наиболее выражены эти нарушения были в группе с сочетанием СД 2-го типа и гипотиреоза. В группе пациенток с гипотиреозом выявлено увеличение значения индекса HOMA-IR относительно младшей контрольной группы ($p < 0,05$). Снижение чувствительности к инсулину у женщин с тиреоидной недостаточностью также сопровождалось компенсаторным повышением уровня инсулина.

В группах женщин с СД 2-го типа и его сочетанием с гипотиреозом выявлены положительные корреляции HOMA-IR с индексом массы тела ($r = 0,380$; $p < 0,001$ и $r = 0,294$, $p = 0,025$ соответственно), отношением ОТ/ОБ ($r = 0,167$; $p = 0,049$ и $r = 0,340$, $p = 0,010$ соответственно), уровнем глюкозы ($r = 0,393$; $p = 0,001$ и $r = 0,701$, $p < 0,001$ соответственно). В группе пациенток с гипотиреозом также выявлены положительные корреляции HOMA-IR с индексом массы тела ($r = 0,493$; $p < 0,001$), отношением ОТ/ОБ ($r = 0,218$; $p = 0,038$) и уровнем глюкозы ($r = 0,280$; $p = 0,006$). Эти корреляции могут свидетельствовать о роли висцерального ожирения в развитии инсулинорезистентности у пациентов с СД 2-го типа и гипотиреозом.

● **Таблица 1.** Антропометрические показатели обследованных с гипотиреозом, сахарным диабетом 2-го типа и их сочетанием
 ● **Table 1.** Anthropometric parameters of examined patients with hypothyroidism, type 2 diabetes mellitus and their combination

Показатели \ Группы	Младшая контрольная группа 0	Старшая контрольная группа 1	Больные гипотиреозом 2	Больные СД 2-го типа 3	Больные с гипотиреозом и СД 2-го типа 4
ИМТ, кг/м ²	20,28 [19,26; 21,49]	28,00 [23,90; 35,00]	27,91 [24,33; 31,36] $p_{0-2} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,899$	31,98 [28,75; 36,03] $p_{0-3} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,008$ $p_{2-3} < 0,001$	32,59 [28,65; 36,40] $p_{0-4} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,013$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,836$
ОТ, см	69,00 [62,25; 72,75]	73,00 [66,00; 76,50]	87,00 [79,00; 98,50] $p_{0-2} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,002$	102,00 [92,00; 12,50] $p_{0-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	104,00 [94,00; 115,00] $p_{0-4} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,337$
ОБ, см	93,00 [90,00; 97,00]	90,00 [82,00; 97,00]	106,50 [98,75; 112,25] $p_{0-2} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,002$	110,00 [100,50; 114,00] $p_{0-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,194$	114,00 [108,00; 126,50] $p_{0-4} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,007$
ОТ/ОБ	0,73 [0,71; 0,76]	1,03 [0,81; 1,06]	0,83 [0,79; 0,87] $p_{0-2} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,011$	0,92 [0,88; 0,97] $p_{0-3} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,685$ $p_{2-3} < 0,001$	0,90 [0,86; 0,95] $p_{0-4} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,530$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,017$

Примечание здесь и далее: p_{0-2} – достоверность различий показателей группы больных гипотиреозом и группы младшего контроля; p_{0-3} – достоверность различий показателей группы больных СД 2-го типа и группы младшего контроля; p_{0-4} – достоверность различий показателей группы пациентов с сочетанием СД 2-го типа с гипотиреозом и группы младшего контроля; p_{1-2} – достоверность различий показателей группы больных гипотиреозом и старшей контрольной группы; p_{1-3} – достоверность различий показателей группы больных СД 2-го типа и группы старшего контроля; p_{1-4} – достоверность различий показателей группы пациентов с сочетанием СД 2-го типа и гипотиреоза и старшего контроля; p_{2-3} – достоверность различий показателей группы больных с гипотиреозом и группы больных СД 2-го типа; p_{2-4} – достоверность различий показателей группы больных с гипотиреозом и пациентов с сочетанием СД 2-го типа и гипотиреоза; p_{3-4} – достоверность различий показателей группы больных с СД 2-го типа и группы больных с сочетанием гипотиреоза и СД 2-го типа.

Во всех группах обследованных была выявлена атерогенная дислипидемия (табл. 3). У женщин с гипотиреозом, СД 2-го типа и их сочетанием достоверно повышено содержание ОХС, ТГ и значение КА относительно младшей контрольной группы. В сравнении с показателями старшей контрольной группы достоверное повышение

ОХС, ХСЛПНП и снижение ХСЛПВП установлено в группе пациенток с СД 2-го типа. Максимальные изменения показателей липидного обмена выявлены у больных с СД 2-го типа.

Уровень ТГ у женщин с гипотиреозом положительно коррелировал с ОТ ($r = 0,223$; $p = 0,032$) и с ОБ ($r = 0,247$;

● **Таблица 2.** Показатели углеводного обмена у больных с гипотиреозом, сахарным диабетом 2-го типа и их сочетанием
 ● **Table 2.** Indexes of carbohydrate metabolism in patients with hypothyroidism, type 2 diabetes mellitus and their combination

Показатели \ Группы	Младшая контрольная группа 0	Старшая контрольная группа 1	Больные гипотиреозом 2	Больные СД 2-го типа 3	Больные гипотиреозом и СД 2-го типа 4
Гликемия натощак, ммоль/л	4,60 [4,10; 5,00]	5,03 [4,91; 5,42]	5,48 [4,82; 6,03] $p_{0-2} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,140$	7,70 [6,60; 9,58] $p_{0-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	9,56 [6,42; 12,03] $p_{0-4} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,019$
Инсулин, мкЕД/л	6,90 [6,18; 10,03]	8,00 [6,40; 10,70]	9,40 [7,05; 13,80] $p_{0-2} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,185$	14,00 [10,15; 21,95] $p_{0-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	17,20 [10,48; 31,85] $p_{0-4} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,043$
НОМА-IR	1,48 [1,22; 2,19]	1,79 [1,39; 2,58]	2,25 [1,56; 3,38] $p_{0-2} = 0,004$ $p_{1-2} = 0,188$	5,15 [3,50; 7,87] $p_{0-3} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	7,00 [3,45; 14,04] $p_{0-4} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,019$

Примечание: см. примечание к табл. 1.

● **Таблица 3.** Показатели липидного обмена у больных с гипотиреозом, сахарным диабетом 2-го типа и их сочетанием

● **Table 3.** Indexes of lipid exchange in patients with hypothyroidism, type 2 diabetes and their combination

Группы Показатели	Младшая контрольная группа 0	Старшая контрольная группа 1	Больные гипотиреозом 2	Больные СД 2-го типа 3	Больные гипотиреозом и СД 2-го типа 4
Общий холестерин, ммоль/л	4,84 [4,64; 5,24]	5,65 [4,90; 6,13]	5,77 [5,00; 6,62] $p_{0-2} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,403$	6,26 [5,18; 7,11] $p_{0-3} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,026$ $p_{2-3} = 0,004$	5,71 [4,92; 6,57] $p_{0-4} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,644$ $p_{2-4} = 0,610$ $p_{3-4} = 0,004$
Триглицериды, ммоль/л	1,19 [1,10; 1,32]	1,93 [1,81; 2,73]	1,64 [1,36; 2,01] $p_{0-2} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,008$	2,25 [1,64; 3,15] $p_{0-3} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,632$ $p_{2-3} < 0,001$	1,76 [1,37; 2,44] $p_{0-4} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,120$ $p_{2-4} = 0,256$ $p_{3-4} = 0,001$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,11 [1,09; 1,19]	1,14 [1,11; 1,19]	1,06 [0,96; 1,11] $p_{0-2} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$	1,01 [0,85; 1,06] $p_{0-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	1,14 [1,03; 1,24] $p_{0-4} = 0,472$ $p_{1-4} = 0,596$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,19 [2,96; 3,50]	3,69 [3,29; 4,34]	3,89 [3,31; 4,63] $p_{0-2} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,409$	4,34 [3,42; 5,05] $p_{0-3} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,045$ $p_{2-3} = 0,015$	3,40 [2,75; 3,88] $p_{0-4} = 0,239$ $p_{1-4} = 0,081$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
КА	3,38 [3,02; 3,82]	4,00 [3,19; 4,46]	4,34 [3,57; 5,85] $p_{0-2} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,603$	5,46 [4,01; 7,06] $p_{0-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	4,00 [3,01; 5,23] $p_{0-4} = 0,004$ $p_{1-4} = 0,613$ $p_{2-4} = 0,064$ $p_{3-4} < 0,001$

Примечание: см. примечание к табл. 1.

$p = 0,018$). У пациенток с СД отношение ОТ/ОБ положительно коррелировало с ОХС ($r = 0,181$; $p = 0,028$), ТГ ($r = 0,198$; $p = 0,016$) и отрицательно – с ХСЛПВП ($r = -0,255$; $p = 0,002$).

Данные по содержанию адипокинов в сыворотке крови обследованных пациенток представлены в табл. 4. У женщин с гипотиреозом, СД 2-го типа и их сочетанием установлено достоверное снижение уровня адипонекти-

● **Таблица 4.** Содержание адипокинов у больных с гипотиреозом, сахарным диабетом 2-го типа и их сочетанием

● **Table 4.** Adipokine levels in patients with hypothyroidism, type 2 diabetes mellitus and their combination

Группы Показатели	Младшая контрольная группа 0	Старшая контрольная группа 1	Больные гипотиреозом 2	Больные СД 2-го типа 3	Больные гипотиреозом и СД 2-го типа 4
Адипонектин, мкг/мл	15,42 [11,30; 19,80]	12,38 [11,44; 13,00]	10,18 [8,00; 11,57] $p_{0-2} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,012$	9,00 [5,70; 12,70] $p_{0-3} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,109$ $p_{2-3} = 0,303$	6,00 [5,00; 8,65] $p_{0-4} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,005$
Лептин, нг/мл	9,92 [7,46; 10,55]	8,37 [6,75; 10,90]	28,20 [20,95; 37,28] $p_{0-2} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$	31,50 [20,90; 46,95] $p_{0-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,294$	39,50 [30,80; 53,15] $p_{0-4} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,006$
Резистин, нг/мл	7,90 [5,65; 8,90]	5,67 [4,35; 6,30]	9,45 [7,66; 11,72] $p_{0-2} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$	10,40 [6,95; 14,20] $p_{0-3} = 0,004$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,244$	7,67 [5,90; 11,80] $p_{0-4} = 0,259$ $p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-4} = 0,064$ $p_{3-4} = 0,015$

Примечание: см. примечание к табл. 1.

на и повышение лептина относительно обеих групп контроля. Максимально выражены эти изменения были в группе женщин с сочетанием гипотиреоза и СД 2-го типа. В группах обследованных с гипотиреозом и СД 2-го типа также отмечено повышение концентрации резистина в сравнении и с младшим, и старшим контролем. Уровень резистина у женщин с сочетанием СД 2-го типа и гипотиреоза был достоверно выше относительно только старшей контрольной группы, что может быть связано с большим разбросом данных.

В группах пациенток с СД 2-го типа и его сочетанием с гипотиреозом выявлены положительные корреляции концентрации лептина с ИМТ ($r = 0,484$; $p < 0,001$ и $r = 0,500$; $p < 0,001$ соответственно) и ОТ ($r = 0,386$; $p < 0,001$ и $r = 0,526$; $p < 0,001$ соответственно). Это свидетельствует о роли висцерального ожирения в повышении концентрации лептина у женщин с СД 2-го типа и его сочетанием с гипотиреозом. Кроме того, у пациенток с сочетанием заболеваний уровень адипонектина обратно коррелировал с ИМТ ($r = -0,374$; $p = 0,002$) и ОТ ($r = -0,404$; $p = 0,001$).

У пациенток с гипотиреозом установлены положительные корреляции адипонектина с ХСЛПВП ($r = 0,319$; $p = 0,006$) и отрицательные – с ОХС ($r = -0,504$, $p < 0,001$), ТГ ($r = -0,271$, $p = 0,024$), ХСЛПНП ($r = -0,523$, $p < 0,001$) и КА ($r = -0,448$, $p < 0,001$). Уровень лептина в этой группе, напротив, положительно коррелировал с ОХС ($r = 0,239$; $p = 0,018$), ХСЛПНП ($r = 0,229$; $p = 0,023$), КА ($r = 0,276$; $p = 0,006$) и отрицательно – с ХСЛПВП ($r = -0,290$; $p = 0,004$). Можно предположить, что у данных больных гипoadипонектинемия и гиперлептинемия принимают участие в развитии атерогенной дислипидемии. В группе пациенток с сочетанием СД 2-го типа и гипотиреоза уровень резистина прямо коррелировал с инсулином ($r = 0,466$; $p = 0,001$) и HOMA-IR ($r = 0,388$; $p = 0,003$).

Как было отмечено выше, обследованные женщины с сочетанием гипотиреоза и СД 2-го типа получали различную сахароснижающую терапию. Была изучена концентрация адипокинов у пациенток этой группы в зависимости от наличия инсулинотерапии в лечении СД 2-го типа. Одну группу составили женщины, получавшие таблетированные сахароснижающие препараты, другую – получавшие только инсулин или его комбинацию с таблетированными препаратами. ИМТ у обследованных обеих групп соответствовал I степени ожирения, но у женщин на инсулинотерапии этот параметр ($34,00 [30,84; 37,00] \text{ кг/м}^2$) был значимо выше ($p < 0,05$), чем у женщин на таблетированной сахароснижающей терапии ($31,20 [27,56; 35,25] \text{ кг/м}^2$). Более высокий индекс массы тела у пациенток на инсулинотерапии сопровождался значимо более выраженной ($p < 0,001$) инсулинорезистентностью (HOMA-IR = $13,38 [10,14; 21,12]$) по сравнению с получающими таблетированные сахароснижающие препараты (HOMA-IR = $4,47 [2,97; 7,78]$). Это объясняет и более высокий уровень гликемии ($11,13 [9,30; 13,85]$) и гликированного гемоглобина ($9,95 [7,90; 10,98]$) у лиц на инсулинотерапии в сравнении с больными, находящимися на пероральной сахароснижающей терапии ($6,74 [5,78; 10,05]$ и $6,40 [5,83; 7,98]$ соответственно). Можно предпо-

ложить, что больший вес и более выраженная инсулинорезистентность у женщин, которым был назначен инсулин, в какой-то степени обусловлены худшей компенсацией гипотиреоза. Уровень ТТГ у них составил $2,19 [0,97; 3,61] \text{ мМЕ/л}$, Т4св. – $12,70 [11,82; 14,76] \text{ пмоль/л}$, а у обследованных, получающих только таблетированные препараты, уровень ТТГ был $1,63 [0,69; 3,69] \text{ мМЕ/л}$, а Т4св. – $13,22 [10,59; 15,38] \text{ пмоль/л}$. Так, S. Vyakaranam, S. Vanaparthi, S. Nori в своей работе установили достоверное повышение инсулина и индекса HOMA-IR у пациентов с субклиническим гипотиреозом по сравнению с лицами с эутиреозом. При этом концентрация ТТГ положительно коррелировала с содержанием инсулина и индексом HOMA-IR, а концентрации Т3св. и Т4св. – отрицательно [6]. Анализ показателей жирового обмена у больных, получающих инсулин и получающих только таблетированные гипогликемические препараты, не выявил значимых различий между этими группами.

Если у женщин с СД 2-го типа в сочетании с гипотиреозом, в лечении которых использовался инсулин, уровень лептина был недостоверно ($p > 0,05$) выше, чем у находящихся на пероральной сахароснижающей терапии ($41,40 [34,43; 55,25]$ и $35,30 [26,05; 49,68] \text{ нг/мл}$ соответственно), то повышение резистина у них достигло статистически значимого отличия от его уровня у лиц, не получавших инсулин ($9,09 [6,78; 14,18]$ и $6,81 [5,68; 10,05] \text{ нг/мл}$ соответственно, $p = 0,024$). Максимальное снижение адипонектина ($5,60 [4,35; 7,30] \text{ мкг/мл}$) выявлено у обследованных, которым для снижения гликемии был назначен инсулин. У женщин, находящихся на таблетированной терапии СД 2-го типа, его уровень составил $6,20 [5,75; 9,55] \text{ мкг/мл}$.

ОБСУЖДЕНИЕ

У лиц с СД 2-го типа в 90% случаев наблюдаются либо избыточная масса тела, либо ожирение различной степени [7]. Для гипотиреоза, в свою очередь, характерен гипотермически обменный синдром, который также сопровождается избыточной массой тела или умеренно выраженным ожирением [8]. Жировая ткань синтезирует и секретирует большое количество биологически активных пептидов, т. н. адипоцитокинов, которые действуют как местно, так и системно. Некоторые адипокины влияют на чувствительность к инсулину, метаболизм глюкозы, воспаление и атеросклероз. Они также могут быть высокочувствительными маркерами для оценки ассоциированной с ожирением патологии [9].

Как для СД 2-го типа, так и для гипотиреоза характерно изменение процессов обмена липидов, что приводит к более быстрому развитию и прогрессированию атеросклероза. Отмеченные нами изменения показателей липидного обмена у всех обследованных свидетельствуют о наличии у них атерогенной дислипидемии, что согласуется с данными других авторов [10, 11]. Сочетание СД 2-го типа и гипотиреоза у обследованных женщин по нашим данным не усугубляло нарушения липидного обмена.

Висцеральное ожирение приводит к изменению концентрации адипокинов [12]. Так, у большинства лиц с ожирением имеется повышенный уровень лептина в крови и лептинорезистентность, в то время как уровень адипонектина снижен. В работе О.Д. Беляевой, Е.А. Баженовой и соавт. у пациентов с ожирением было установлено снижение концентрации адипонектина, а также достоверная отрицательная связь между уровнем адипонектина, ОТ и ИМТ у этих пациентов [13]. А.В. Пашенцевой и соавт. отмечен сниженный уровень адипонектина у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) и СД 2-го типа. Гипоадипонектинемия у данных лиц прогрессировала по мере увеличения у них степени ожирения и выраженности инсулинорезистентности [14].

У обследованных нами пациенток с гипотиреозом, СД 2-го типа и их сочетанием на фоне избыточной массы тела и висцерального ожирения были установлены гиперлептинемия и гипоадипонектинемия, что в целом согласуется с данными, опубликованными ранее [15, 16]. В то же время в работе А.А. Суслиной было показано, что при сочетании СД 2-го типа, ожирения и гипотиреоза уровень адипонектина повышается относительно этого показателя у больных СД 2-го типа без гипотиреоза [17].

Адипонектин играет важную роль в метаболизме жирных кислот и обладает антиатерогенными и противовоспалительными свойствами [18]. Низкий уровень адипонектина в плазме крови ассоциируется с гипертриглицеридемией и снижением уровня холестерина ЛПВП. Выявленные в группе обследованных с гипотиреозом прямые корреляции концентрации адипонектина с холестерином ЛПВП и обратные – с общим холестерином, триглицеридами и холестерином ЛПНП также могут свидетельствовать о роли гипоадипонектинемии в развитии атерогенной дислипидемии у данных пациентов.

Другим активно изучаемым адипокином является резистин. По данным M.S. Burnett et al. уровень циркулирующего резистина можно рассматривать прогностическим маркером нарушения чувствительности тканей к инсулину и развития СД 2-го типа [19]. В исследовании M.F. Hivert et al. было выявлено, что уровень резистина сыворотки крови выше у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе, а также, что он положительно коррелирует с показателями инсулинорезистентности [20].

Полученные нами данные о повышении концентрации резистина у женщин с гипотиреозом и СД 2-го типа согласуются с данными, представленными в работах И.Ю. Капраловой и соавт., С.А. Савельевой и соавт. [15, 16].

У женщин с сочетанием гипотиреоза и СД 2-го типа повышение уровня резистина было наименее выражено и достоверно только в сравнении со старшим контролем, что, по-видимому, может быть связано с большим разбросом полученных данных. В то же время выявленная в данной группе прямая взаимосвязь резистина и HOMA-IR может свидетельствовать о влиянии этого адипокина на инсулинорезистентность.

ВЫВОДЫ

1. У пациенток с сочетанием СД 2-го типа и гипотиреоза установлена более высокая частота диабетической ретинопатии и диабетической полинейропатии, ИБС и артериальной гипертензии относительно больных с изолированными СД 2-го типа и гипотиреозом.
2. У обследованных с СД 2-го типа и его сочетанием с гипотиреозом установлены инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия. У женщин с гипотиреозом выявлено усиление инсулинорезистентности. Максимальная выраженность инсулинорезистентности и гиперинсулинемии выявлена при сочетании СД 2-го типа и гипотиреоза.
3. У обследованных пациенток с гипотиреозом, СД 2-го типа и их сочетанием выявлена атерогенная дислипидемия, выражающаяся в повышении общего холестерина, триглицеридов, холестерина ЛПНП и коэффициента атерогенности. Максимальные изменения липидного спектра отмечены у женщин с СД 2-го типа.
4. У женщин с СД 2-го типа, гипотиреозом и их сочетанием выявлена гиперлептинемия, гипоадипонектинемия. Максимальные значения лептина и минимальные адипонектина обнаружены в группе пациенток с сочетанием СД 2-го типа и гипотиреоза. Гипоадипонектинемия и гиперлептинемия участвуют в развитии атерогенной дислипидемии у женщин с первичным гипотиреозом.
5. У больных с гипотиреозом и больных с СД 2-го типа было установлено достоверное повышение уровня резистина. Резистин влияет на развитие инсулинорезистентности у больных с СД 2-го типа и его сочетанием с гипотиреозом, о чем свидетельствует положительная корреляционная зависимость HOMA-IR и этого адипокина.



Поступила / Received 24.11.2020

Поступила после рецензирования / Revised 14.12.2020

Принята в печать / Accepted 16.12.2020

Список литературы

1. Аметов А.С. *Избранные лекции по эндокринологии*. М.: Медицинское информационное агентство; 2016. 720 с. Режим доступа: <https://doc-player.ru/34091732-Izbrannyye-lekcii-po-endokrinologii.html>.
2. Garduno-Garcia Jde J., Alvirde-Garcia U., Lopez-Carrasco G., Padilla Mendoza M.E., Mehta R., Arellano-Campos O. et al. TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(2):273–278. doi: 10.1530/EJE-10-0312.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. Жировая ткань как эндокринный орган. *Ожирение и метаболизм*. 2006;3(1):6–13. doi: 10.14341/2071-8713-4937.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2019;22(1S1):1–144. doi: 10.14341/DM221S1.
5. Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартыросян Н.С. Гипотиреоз в практике врача-терапевта: подходы к диагностике и лечению. *Терапия*. 2017;(3):84–88. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/34882>.
6. Vyakaranam S., Vanaparthi S., Nori S., Palarapu S., Bhongir A.V. Study of insulin resistance in subclinical hypothyroidism. *Int J Health Sci Res*. 2014;4(9):147–153. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25580384>.
7. Бардымова Т.П., Березина М.В., Михалева О.Г. Распространенность ожирения у больных сахарным диабетом в г. Иркутске. *Сибирский медицинский журнал*. 2013;121(6):130–132. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20607524>.

8. Петунина Н.А., Трухина Л.В. Гипотиреоз. *РМЖ*. 2007;(2):89. Режим доступа: http://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Gipotireoz/?print_page=Y#ixzz6h1d9GffC.
9. Косыгина А.В. Адипоцитокينات в научной и клинической практике. *Ожирение и метаболизм*. 2011;8(1):32–39. doi: 10.14341/2071-8713-5189.
10. Каджарян В.Г., Мельник А.И., Бидзиля П.П., Соловьев А.О. Оценка состояния липидного обмена при дисфункции щитовидной железы. *Запорожский медицинский журнал*. 2014;(1):20–22. Режим доступа: <http://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/313/1/020-022.pdf>.
11. Батрак Г.А. Характеристика углеводного и липидного обмена при манифестации различных типов сахарного диабета. *Медицинский совет*. 2015;(17):114–116. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25450368>.
12. Кузнецова Л.А., Шпаков А.О. Адипокины и их возможная роль в ожирении и сахарном диабете 2-го типа (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2018;14(2):201–206. Режим доступа: http://ssmj.ru/system/files/2018_2_201-206.pdf.
13. Беляева О.Д., Баженова Е.А., Березина А.В., Большакова О.О., Чубенко Е.А., Гаранина А.Е. и др. Уровень адипонектина, показатели липидного и углеводного обменов у пациентов с абдоминальным ожирением. *Артериальная гипертензия*. 2009;15(3):309–313. doi: 10.18705/1607-419X-2009-15-3-309-313.
14. Скудаева Е.С., Пашенцева А.В., Вербовой А.Ф. Уровни резистина, адипонектина и инсулинорезистентности у пациентов с разной степенью нарушений углеводного обмена. *Ожирение и метаболизм*. 2011;8(3):57–60. doi: 10.14341/2071-8713-4838.
15. Капралова И.Ю., Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А. Содержание витамина D3 и некоторых адипокинов при гипотиреозе. *Медицина в Кузбассе*. 2014;13(3):42–45. Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/soderzhanie-vitamina-d3-i-nekotoryh-adipokinov-pri-gipotireoze>.
16. Савельева С.А., Крячкова А.А., Курумова К.О., Шамхалова М.Ш., Кутырина И.М., Шестакова М.В. Ожирение – фактор риска поражения почек у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Сахарный диабет*. 2010;13(2):45–50. doi: 10.14341/2072-0351-5673.
17. Суслина А.А. Адипонектинемия при сахарном диабете 2-го типа в сочетании с ожирением и гипотиреозом. В: *Достижения персонализированной медицины сегодня – результат практического здравоохранения завтра. Сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов*. М.: УП Принт; 2016, с. 84. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26467517>.
18. Guerre-Millo M. Adiponectin: an update. *Diabetes Metab*. 2008;34(1):12–18. doi: 10.1016/j.diabet.2007.08.002.
19. Burnett M.S., Devaney J.M., Adenika R.J., Lindsay R., Howard B.V. Cross-sectional associations of resistin, coronary heart disease, and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):64–68. doi: 10.1210/jc.2005-1653.
20. Hivert M.F., Sullivan L.M., Fox C.S., Nathan D.M., D'Agostino R.B. Sr., Wilson P.W. et al. Associations of adiponectin, resistin and TNF- α with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(8):3165–3172. doi: 10.1210/jc.2008-0425.

References

1. Ametov A.S. *Selected lectures on endocrinology*. Moscow: Medical Information Agency; 2016. 720 p. (In Russ.) Available at: <https://docplayer.ru/34091732-Izbrannye-lekcii-po-endokrinologii.html>.
2. Garduno-Garcia Jde J., Alvirde-Garcia U., Lopez-Carrasco G., Padilla Mendoza M.E., Mehta R., Arellano-Campos O. et al. TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(2):273–278. doi: 10.1530/EJE-10-0312.
3. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Butrova S.A. Adipose tissue as an endocrine organ. *Ozhirenie i metabolism = Obesity and Metabolism*. 2006;3(1):6–13. (In Russ.) doi: 10.14341/2071-8713-4937.
4. Dedov I.I., Shestakova M.V., Majorov A.Yu. (eds.) *Standarts of Specialized Diabetes Care*. 9th ed. *Sakharnyi Diabet = Diabetes Mellitus*. 2019;22(1S1):1–144. (In Russ.) doi: 10.14341/DM221S1.
5. Petunina N.A., Truhina L.V., Martirosyan N.S. Hypothyroidism in the practice of a general practitioner: approaches to diagnosis and treatment. *Terapiya = Therapy*. 2017;(3):84–88. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/34882>.
6. Vyakaranam S., Vanaparthi S., Nori S., Palarapu S., Bhongir A.V. Study of insulin resistance in subclinical hypothyroidism. *Int J Health Sci Res*. 2014;4(9):147–153. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25580384>.
7. Bardymova T.P., Berезина M.V., Mihaleva O.G. The prevalence of obesity in patients with diabetes mellitus in Irkutsk. *Sibirskiy medicinskiy zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2013;121(6):130–132. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20607524>.
8. Petunina N.A., Truhina L.V. Hypothyroidism. *RMZh = RMJ*. 2007;(2):89. (In Russ.) Available at: http://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Gipotireoz/?print_page=Y#ixzz6h1d9GffC.
9. Kosygina A.V. Adipocytokines in scientific and clinical practice. *Ozhirenie i metabolism = Obesity and Metabolism*. 2011;8(1):32–39. (In Russ.) doi: 10.14341/2071-8713-5189.
10. Kadzharyan V.G., Melnik A.I., Bidziya P.P., Solov'yuk S.A. Assessment of the state of lipid exchange in thyroid dysfunction. *Zaporozhskiy medicinskiy zhurnal = Zaporozhye Medical Journal*. 2014;(1):20–22. (In Russ.) Available at: <http://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/313/1/020-022.pdf>.
11. Batrak G.A. Characterization of carbohydrate and lipid metabolism at the onset of different types of diabetes mellitus. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(17):114–116. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25450368>.
12. Kuznetsova L.A., Shpakov A.O. Adipokines and their possible role in obesity and type 2 diabetes mellitus (review). *Saratovskiy nauchno-medicinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2018;14(2):201–206. (In Russ.) Available at: http://ssmj.ru/system/files/2018_2_201-206.pdf.
13. Belyaeva O., Bazhenova E.A., Berезина A.V., Bolshakova O.O., Chubenko E.A., Garanina A.E. et al. Adiponectin levels, lipid profile and glucose metabolism in patients with abdominal obesity. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2009;15(3):309–313. (In Russ.) doi: 10.18705/1607-419X-2009-15-3-309-313.
14. Skudaeva E.S., Pashentseva A.V., Verbovoy A.F. Levels of resistin, adiponectin and insulin resistance in patients with varying degrees of carbohydrate metabolism disorders. *Ozhirenie i metabolism = Obesity and Metabolism*. 2011;8(3):57–60. (In Russ.) doi: 10.14341/2071-8713-4838.
15. Kapralova I.YU., Verbovoy A.F., Sharonova L.A. Concentration of vitamin D3 and some adipokines in hypothyroidism. *Medicina v Kuzbasse = Medicine in Kuzbass*. 2014;13(3):42–45. (In Russ.) Available at: <http://cyberleninka.ru/article/n/soderzhanie-vitamina-d3-i-nekotoryh-adipokinov-pri-gipotireoze>.
16. Saveleva S.A., Kryachkova A.A., Kurumova K.O., Shamkhalova M.S., Kutyrina I.M., Shestakova M.V. Obesity – a risk factor of renal pathology in patients with type 2 diabetes mellitus. *Saharnyi diabet = Diabetes Mellitus*. 2010;13(2):45–49. (In Russ.) doi: 10.14341/2072-0351-5673.
17. Suslina A.A. Adiponectinemia in type 2 diabetes mellitus in combination with obesity and hypothyroidism. In: *Advances in personalised medicine today - the result of practical healthcare tomorrow: collection of abstracts from the VII All-Russian Congress of Endocrinologists*. Moscow: UP Print; 2016, pp. 84. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26467517>.
18. Guerre-Millo M. Adiponectin: an update. *Diabetes Metab*. 2008;34(1):12–18. doi: 10.1016/j.diabet.2007.08.002.
19. Burnett M.S., Devaney J.M., Adenika R.J., Lindsay R., Howard B.V. Cross-sectional associations of resistin, coronary heart disease, and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):64–68. doi: 10.1210/jc.2005-1653.
20. Hivert M.F., Sullivan L.M., Fox C.S., Nathan D.M., D'Agostino R.B. Sr., Wilson P.W. et al. Associations of adiponectin, resistin and TNF- α with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(8):3165–3172. doi: 10.1210/jc.2008-0425.

Информация об авторах:

Вербовой Андрей Феликсович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e-mail: andrey.verbovoy@rambler.ru

Ломонова Татьяна Владимировна, аспирант кафедры эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e-mail: t.lomonova@mail.ru

Information about the authors:

Andrey F. Verbovoy, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; e-mail: andrey.verbovoy@rambler.ru

Tatyana V. Lomonova, Postgraduate Student of the Department of Endocrinology, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; e-mail: t.lomonova@mail.ru

Факторы риска развития микозов мочевыводящих путей

Н.В. Стуров, ORCID: 0000-0002-3138-8410, e-mail: sturov-nv@rudn.ru

С.В. Попов✉, ORCID: 0000-0002-0567-4616, e-mail: servit77@yandex.ru

И.Ю. Шмельков, ORCID: 0000-0002-7373-7156, e-mail: doctorshmelkov@gmail.com

Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Среди возбудителей инфекций возрастает роль грибковых возбудителей. У госпитализированных пациентов, в особенности у больных отделений интенсивной терапии, грибковые инфекции могут представлять серьезную опасность. Исследования, проведенные за последние годы, демонстрируют увеличение частоты выявления грибов в моче с 5,01 до 10,63% у пациентов стационаров. Наиболее часто появление грибов в моче связано с контаминацией или колонизацией мочевых путей, однако у иммунокомпрометированных больных может быть связано с инфекцией и даже с диссеминированным грибковым процессом. Грибы рода *Candida* чаще других возбудителей являются причиной микотической инфекции мочевых путей. При этом наличие грибов рода *Candida* в моче (кандидурии) не всегда сопровождается клиническими проявлениями уретрита, цистита и пиелонефрита. Растет частота выявления в моче грибов, отличных от *Candida albicans*, а также выявляются новые виды *Candida*, устойчивые к противогрибковым препаратам, с высоким риском осложнений. Результаты недавних исследований выявили новые механизмы взаимодействия *Candida* с бактериями – возбудителями мочевой инфекции. Определены основные механизмы вирулентности *Candida*: диморфность, белки адгезии – Als1-7,9 и Gls, ферменты инвазии – фосфолипаза, Als3 и Ssa1, а также ферменты, нейтрализующие активные формы кислорода. Наиболее значимыми факторами риска развития грибковой инфекции мочевыводящих путей являются: наличие мочевого катетера, сахарный диабет, иммуносупрессия и предшествующая антибактериальная терапия. Изучение процесса формирования клеточного и иммунного ответа на грибы рода *Candida* позволило выявить основные звенья патогенеза кандидоза мочевыводящих путей, а также основную роль иммуносупрессии в развитии заболевания.

Ключевые слова: грибы, *Candida*, инфекция, мочевые пути, кандидоз

Для цитирования: Стуров Н.В., Попов С.В., Шмельков И.Ю. Факторы риска развития микозов мочевыводящих путей. *Медицинский совет*. 2020;(21):178–184. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-178-184.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Risk factors of the fungal urinary tract infections

Nikolay V. Sturov, ORCID: 0000-0002-3138-8410, e-mail: sturov-nv@rudn.ru

Sergey V. Popov✉, ORCID: 0000-0002-0567-4616, e-mail: servit77@yandex.ru

Ilya Yu. Shmelkov, ORCID: 0000-0002-7373-7156, e-mail: doctorshmelkov@gmail.com

Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

The role of fungi as causative agents of infections is growing. In in-patients, especially at intensive care units, fungal infections might cause serious problems. Studies conducted over recent years shows an increase of fungi detection in urine in in-patients from 5,01 up to 10,63%. Most often, the appearance of fungi in the urine connected with contamination or colonization of the urinary tract. However, in immunocompromised patients, this could be the part of urinary tract infection and even of disseminated fungal process. *Candida* is the most common cause of fungal urinary tract infections. At the same time, the presence of *Candida* in urine (candiduria) not always comes with clinical signs of urethritis, cystitis and pyelonephritis. Detection of non-*Candida albicans* agents in urine is increasing, new *Candida* species revealed are resistant to antifungal drugs so risk of complications is increasing. Recent researches reveal new mechanisms of how *Candida* interacts with the bacteria that cause urinary infections. The main mechanisms of *Candida* virulence factors are dimorphism, adhesion proteins – Als1-7,9 and Gls, invasion enzymes – phospholipase, Als3 and Ssa1, as well as enzymes that neutralize reactive oxygen species. The most significant risk factors of fungal urinary tract infection are the presence of a urinary catheter, diabetes mellitus, immunosuppression and previous antibiotic intake. The study of the formation process of the cellular and immune response to *Candida* makes it possible to identify the main links in the pathogenesis of urinary tract candidiasis, as well as the main role of immunosuppression in the development of the disease.

Keywords: fungi, *Candida*, infection, urinary tract, candidiasis

For citation: Sturov N.V., Popov S.V., Shmelkov I.Yu. Risk factors of the fungal urinary tract infections. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):178–184. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-178-184.

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

ВВЕДЕНИЕ

Дрожжевые грибы широко распространены в природе. Известно более 500 видов этих грибов, более 30 видов могут быть патогенны для человека [1]. Грибы колонизируют практически все слизистые оболочки организма человека [2, 3]. Выявление грибов в моче (фунгурия) в 80–94% случаев связано с дрожжеподобными, комменсальными грибами рода *Candida*, но может также быть обусловлено и оппортунистическими возбудителями: *Cryptococcus spp.*, *Aspergillus spp.*, *Trichosporon spp.*, *Pichia terricola*, *Geotrichum spp.*, *Saccharomyces sp.* – и возбудителями эндемичных микозов: *Blastomyces*, *Coccidioides immitis* и *Histoplasma capsulatum* [4–6]. Представителей рода *Candida* часто выявляют при посевах со слизистой оболочки полости рта и желудочно-кишечного тракта, а также гениталий у здоровых женщин [7]. В исследовании I. Maldonado et al. с 2008 по 2017 г. продемонстрировано увеличение доли грибковых возбудителей при микробиологическом исследовании мочи с 0,11 до 0,49% у амбулаторных и с 5,01 до 10,63% у госпитализированных пациентов [8].

Инфекции, вызванные грибами *Candida* (кандидозы), делят на: поверхностный кандидоз (поражение слизистой оболочки); поверхностный инвазивный кандидоз (распространение инфекции за пределы базальной мембраны, но без поражения паренхимы органов); глубокий (инвазивный) кандидоз (поражение паренхимы внутренних органов) и кандидемия (микробиологический феномен, означающий по крайней мере однократное выделение грибов из крови), приводящую к диссеминированному кандидозу [4, 9].

Обнаружение грибов *Candida* в моче (кандидурия) не всегда связано с кандидозом и сопровождается клиническими проявлениями уретрита, цистита, пиелонефрита и в большинстве случаев является следствием колонизации мочевых путей по дренажу [3, 4, 7, 9]. В этиологической структуре катетер-ассоциированной инфекции мочевых путей (ИМП) у пациентов отделений интенсивной терапии грибы *Candida* составляют 27–40% и занимают первое место среди всех возбудителей [3].

Самым распространенным возбудителем кандидоза мочевых путей является *Candida albicans* (72%) [3, 10]. Несмотря на то что другие разновидности *Candida* ранее встречались менее чем в половине случаев, ряд авторов сообщают о том, что частота выявления в моче штаммов *Candida non-albicans* за последние 20 лет выросла и теперь превышает 50% [3]. В последние годы увеличивается частота выявления *Cryptococcus*, *Trichosporon*, *Geotrichum* и других грибковых патогенов [7, 11–13]. Возможно, такая тенденция во многом связана с избыточным и неконтролируемым применением противогрибковых препаратов, увеличением числа пациентов с дренажами, увеличением продолжительности жизни и усовершенствованием методов диагностики [6, 7]. Выделение различных видов *Candida* в моче может указывать на инфекцию (кандидоз мочевых путей) или на колонизацию [4]. Выявление *Candida non-albicans* ассоциировано с высоким уровнем летальности – 30–50% [14]. Так, возбудитель кандидоза *Candida auris*, выявленный впервые в 2009 г., характеризуется устойчивостью к основным

противогрибковым препаратам [15]. Исследование, проведенное A.S. Muneeba et al. с 2014 по 2017 г., выявило уровень летальности при кандидозе, вызванном *Candida auris*, равный 42% [15]. При этом уровень летальности не имел существенного отличия в группах пациентов с инвазивным кандидозом или бессимптомной колонизацией *Candida auris* [15]. Обнаружение грибов *Candida* в моче наиболее часто происходит у лиц в пожилом возрасте [7, 16]. Ряд авторов сообщают, что *Candida spp.* чаще выявляют в моче у женщин [7, 9]. Известны также случаи выявления в моче сразу двух видов *Candida* [10, 17].

В связи с вышеизложенным особым интерес в настоящее время представляют исследования патогенетических особенностей грибковой ИМП и факторов риска ее развития.

ПАТОГЕНЕЗ КАНДИДОЗА МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Грибы *Candida* могут существовать в трех формах: дрожжи, с псевдогифами и гифами [3, 6]. Переход от дрожжевой к мицелиальной (с гифами) форме сопровождается проявлением вирулентности гриба *Candida* [18]. *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. tropicalis*, наряду с тремя морфологическими формами, могут существовать в двух метаболических состояниях: белой (прозрачной) и непрозрачной [19]. Для белой формы *C. albicans* характерна высокая способность к колонизации слизистых оболочек за счет большей устойчивости к фагоцитозу нейтрофилами, но при этом отсутствует способность к размножению. Для непрозрачных форм характерна способность к размножению и сравнимая с прозрачными формами способность к кандидемии и системному кандидозу [19].

Исследование R. Fourie et al. определило важность уровня содержания железа в организме человека и способность *C. albicans* регулировать собственный уровень железа для стимуляции роста и вирулентности [20]. В данном исследовании также получены данные о возможной роли железа во взаимодействии *C. albicans* как с комменсальными, так и с патогенными микроорганизмами в различных органах и тканях человека [20]. Известно, что вирулентность *C. albicans* зависит от локализации грибкового процесса [21]. Взаимодействие грибов и бактерий может усиливать тяжесть инфекции. *Streptococcus gordonii* усиливает вирулентность грибов, способствуя росту гифов и образованию биопленок *C. albicans* при колонизации полости рта [22]. Исследование взаимодействия с *E. coli* выявило, что *C. albicans* значительно способствует росту и пролиферации комменсальной *E. coli* [22]. В другом исследовании in vivo-взаимодействия *C. albicans* и *Streptococcus Group B* обнаружено усиление бактериальной адгезии к эпителию мочевого пузыря в присутствии *C. albicans* [23].

Восприимчивость к грибам зависит от сложной системы внутри- и внеклеточных рецепторов, обеспечивающих распознавание грибковых патогенов, формирование неспецифических, адаптивных реакций защиты или комменсализм грибов [24, 25]. Важную роль в вирулентности грибов *Candida* играет их способность переходить из дрожжевой формы в плесневую с формированием гифов. Эта способность определяется экспрессией гена ERG11, в

результате чего образуется необходимый для формирования клеточной стенки и гифов фермент Стерол 14 α -демети-лаза, который является мишенью большинства противо-грибковых препаратов [6]. Чем более выражен рост гифов у колонии грибов, тем выше их способность проникать в толщу слизистой оболочки, определяя инвазивный характер заболевания [6]. Недавние исследования выявили у *C. albicans* холинергический рецептор и установили возможное влияние активации этого рецептора на снижение виру-лентности, подавление роста гифов и уменьшение выра-женности ответной реакции у организма хозяина [26].

При адгезии грибов к уротелиальным клеткам запу-скаются провоспалительные внутриклеточные реакции и выработка молекул рецепторов распознавания патогенов (PRRs). PRRs включают широкий спектр интрацито-плазматических и трансмембранных белков: лектиновые рецепторы C-типа (CLR), толл-подобные рецепторы (TLR), домен-связывающий и олигомеризующий нуклеотид-подобные рецепторы (NLR, NOD), ген, индуцируемый ретиноевой кислотой (RIG, Rlr) и дектин-2 [25]. Из всех PRRs в настоящее время TLR признаны наиболее важным звеном врожденной иммунной реакции [27]. TLR демон-стрируют потенциал в быстрой идентификации инфекци-онных агентов и запуске сигналов для элиминации грибо-вых патогенов или активации адаптивных иммунных реак-ций [27]. Кроме уротелия, TLR продуцируются в широком спектре клеток, включая негемопозитические эндотелиаль-ные клетки, паренхиматозные клетки, синовиальные фибро-бласты и кроветворные клетки, дендритные клетки, макро-фаги, тучные клетки, нейтрофилы, В-клетки и Т-клетки [27]. В организме человека выявлено 10 типов TLR [27]. Известно о роли TLR 4,5 в формировании иммунитета при ИМП, вызванной *E. coli* [28]. Однако TLR2-TLR6 играют ключевую роль и при идентификации макроорганизмом грибковой инфекции [27]. Важно отметить, что TLR опреде-ляют как иммуностимулирующую, провоспалительную реакцию, так и иммуносупрессорную, противовоспали-тельную реакцию через экспрессию TLR4 [27].

Экспрессия родственных TLR в клетках уротелия запу-скает различные каскадные реакции, включая высвобождение хемокинов, интерферонов, интерлейкинов, антими-кробных веществ и провоспалительных цитокинов [27]. *C. albicans* вызывает изменение морфологии эпителиальных клеток мочевого пузыря, повреждение клеток и воспали-тельные реакции, включая экспрессию гена циклооксиге-назы-2 (ЦОГ-2), а также накопление простагландина E2 [29]. Важная роль в инициации и ингибировании этих механиз-мов, наряду с TLR, принадлежит рецептору эпидермально-го фактора роста [29]. Адгезивные механизмы грибов *Candida* продолжают изучаться. Так, в геноме *C. parapsilosis* определены 5 локусов, кодирующих агглютининоподоб-ные белки. Из них роль адгезина Sra2_404800 в прикре-плении к уротелию почек и мочевого пузыря убедительно продемонстрирована на мышинной модели [30].

C. albicans обладает механизмами защиты от активных форм кислорода, производимых фагоцитами, такими как каталаза, глутатионная система, тиоредоксинсистема и митоген-активированный путь протеинкиназы [6].

Таким образом, в отношении макроорганизма в насто-ящее время установлено четыре фактора вирулентности *C. albicans*:

1. Диморфность – возможность переходить из дрожже-вой формы в гифальную с образованием биопленоч-ных связей [6].
2. Адгезия определяется агглютининоподобными адге-зинами Als1-7,9 и Gls-связанными белками гифальной формы гриба *C. albicans*, являющимися белками рас-познавания и связывания с клетками хозяина [3].
3. Инвазия осуществляется с помощью фермента фос-фолипазы в гифальной структуре патогенных штам-мов [31]. Инвазины Als3 и Ssa1 способны связываться с лигандами клеток хозяев, включая е-кадгерин на эпителиальных клетках и N-кадгерин на эндотелиаль-ных клетках [3].
4. Наличие деградирующих ферментов, нейтрализую-щих активные формы кислорода (АФК) [3, 6].

ФАКТОРЫ РИСКА КАНДИДОЗА МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Ключевую роль в развитии и степени тяжести грибо-вой инфекции играет состояние иммунной системы орга-низма [3, 7]. Заболевания и состояния, снижающие уро-вень местной и системной иммунной защиты, позволяют грибам переходить от состояния колонизации к инвазив-ной форме заболевания [3]. Известно, что врожденный иммунитет поддерживается множеством естественных барьеров, включая кожу и слизистую оболочку, неспеци-фические молекулы, такие как интерфероны и различные типы клеток, включающие дендритные клетки, макрофа-ги, фибробласты, эндотелий и эпителий [27].

Ограничение колонизации грибов *Candida*, а также защита эпителия мочевых путей от адгезии гифальной формы *C. albicans*, также как и при бактериальной ИМП, зависит от гликопротеида Тамма – Хорсфалла [32]. Уротелиальные клетки действуют как чувствительные биосенсоры, которые индуцируют провоспалительные цитокины и другие иммунологические реакции в присут-ствии патогенов [27]. Кроме того, микробные факторы вирулентности и качество иммунных реакций хозяина напрямую определяют уровень тяжести ИМП [27].

К заболеваниям и состояниям, снижающим уровень местной и системной иммунной защиты, относятся: сахар-ный диабет, перенесенное хирургическое вмешательство, онкологическое заболевание, почечная или печеночная недостаточность, нейтропения, прием глюкокортикосте-роидов, голодание, пожилой возраст [4, 6, 7, 10–12, 14, 16, 19, 33–36].

Усиление колонизации мочевых путей грибами про-исходит при наличии мочевого дренажа, конкремента в мочевых путях и после антибактериальной терапии [4, 10, 12, 16, 35]. Однако влияние антибактериальной терапии как единственного фактора риска усиления колонизации грибами *Candida* у женщин с неосложненной ИМП не подтвердилось в исследовании R.M. Rocha et al. при при-еме норфлоксацина [37].

Определено, что к основным предрасполагающим факторам риска развития кандидурии относят: сахарный диабет, наличие дренажей в мочевых путях, антибактериальную терапию, оперативные и инструментальные вмешательства на мочевых путях, нарушения мочеиспускания вследствие анатомической или функциональной обструкции, нейтропению и пожилой возраст [3, 4, 6, 7, 10–13, 16, 31, 33–35, 38–41].

К предрасполагающим факторам развития кандидемии на фоне кандидурии относят: стационарное лечение в течение 12 и более суток, наличие центрального венозного катетера, парентеральное питание, онкологическое заболевание тазовых органов и крови, лечение ингибиторами бета-лактамаз, почечную недостаточность, лихорадку, нейтропению, нейтрофилию, сахарный диабет, наличие гастростомы [42].

Пребывание больного в отделении реанимации и интенсивной терапии является независимым фактором риска развития мочевой инфекции, вызванной *Candida spp.* [4, 16, 35]. По данным W. Hu et al., у пациентов в возрасте старше 65 лет с кандидурией повышенный индекс коморбидности Чарлсона, снижение уровня преальбумина и повышение уровня С-реактивного белка должны рассматриваться как дополнительные факторы риска повышенной летальности [16].

У пациентов с нарушением пассажа мочи по мочевым путям, с органической или функциональной обструкцией в 36% случаев ИМП были обусловлены грибами *Candida* [31].

Роль основных предрасполагающих факторов в развитии кандидурии у больных в хирургических стационарах показана в таблице.

Сахарный диабет

У больных сахарным диабетом наблюдается высокая частота развития ИМП, вызванных грибами рода *Candida* – 5–38% [36, 39]. Это обусловлено снижением фагоцитарной способности нейтрофилов при дефиците инсулина. Кроме

● **Таблица.** Заболевания и состояния, предрасполагающие к кандидурии [11, 31, 43, 44]

● **Table.** Diseases and conditions that predispose to candiduria [11, 31, 43, 44]

Заболевания и состояния, сопутствующие кандидурии	Частота встречаемости
Сахарный диабет	21–43%
Перенесенная трансплантация органов	3–11%
Перенесенное вмешательство на мочевых путях	16%
Возраст старше 69 лет	10%
Нейтропения	15%
Нахождение в блоке интенсивной терапии	29%
Предшествующая антибактериальная терапия	16%
Наличие мочевого дренажа	15–34%
Нарушение оттока мочи	36%
Конкремент в мочевых путях	15–32%

Примечание. В 81% случаев имеет место два и более предрасполагающих фактора.

того, повышенная концентрация глюкозы в моче приводит к усилению колонизации микроорганизмами, в т.ч. *Candida* [5, 11, 39]. Исследование M. Lao et al. у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа выявило значительную дополнительную роль анемии, лимфопении и гипоальбуминемии в развитии инвазивной грибковой инфекции [36]. Важно отметить, что у женщин кандидурия возникает чаще, чем у мужчин [7, 38, 39, 43]. Это связано с тем, что женщины имеют более выраженную колонизацию влагалища и периуретральной области грибами *Candida* [5, 11, 39]. По данным D. Padawer et al., наиболее часто при сахарном диабете и наличии мочевого дренажа причиной кандидурии является *C. albicans* [45]. Исследование факторов риска возникновения редкой формы грибковой инфекции – эмфизематозного пиелонефрита определило сахарный диабет в качестве основной причины данного заболевания [46].

Мочевой дренаж

В 83–90% случаев кандидурия возникает у пациентов с мочевым дренажем [12, 35]. У пациентов хирургических стационаров катетер-ассоциированная ИМП в 28% вызвана грибами *Candida* [41]. В отделениях интенсивной терапии в 85% случаев грибы в моче выявляют у пациентов с мочевыми дренажами [8]. Установлено, что грибы *Candida* являются второй по частоте причиной катетер-ассоциированной ИМП в многопрофильных стационарах [45]. Большинство случаев выявления грибов в моче связано со способностью грибов *Candida* формировать биопленки на мочевых дренажах в течение 3–7 дней после их установки [7, 13, 47–49]. Биопленки – это группа микроорганизмов, которые внедряются во внеклеточный матрикс, образуя сложную трехмерную архитектуру на биотических и абиотических поверхностях [2, 7]. Грибы способны формировать биопленки на слизистых оболочках и поверхностях катетеров и дренажей [2]. По данным исследований, проведенных в США, образование биопленок сопровождается 80% всех инфекций твердых и мягких тканей [48]. Некоторые исследователи сообщают, что *Candida non-albicans* в два раза чаще формируют биопленки, чем *C. albicans* [13]. Недавние исследования обнаружили способность формировать биопленки и у нитчатых грибов (*Aspergillus*, *Fusarium*, *Zygomycetes*), пневмоцист и дрожжей (*Blastoschizomyces*, *Saccharomyces*, *Malassezia*, *Trichosporon*, *Cryptococcus*, *Candida*) [2]. При этом грибы *Aspergillus* и *Cryptococcus* формируют биопленки на слизистых оболочках преимущественно без наличия инородного тела (катетера или дренажа) [2]. Биопленки значительно более устойчивы к противогрибковым препаратам, включая амфотерицин В и флуконазол [2, 7, 13, 49]. При этом резистентность грибов *Candida* в составе биопленки к флуконазолу и амфотерицину В возрастает в несколько раз [49]. Это приводит к значительному снижению эффективности противогрибковых препаратов и при сопутствующей иммуносупрессии возбудители *Candida spp.* часто вызывают инвазивную форму заболевания [47]. Грибы в составе биопленок значительно более устойчивы и к иммунному ответу [2]. В моделях *in vitro* нейтрофилы и мононуклеарные клетки проявляли значительно меньшую активность и фагоцитирующую способность в отношении

био пленочных форм грибов в сравнении с планктонными формами [2]. Кроме того, исследования *in vitro* выявили усиленный рост биопленок в присутствии нейтрофилов и дендритных клеток [2].

Антибактериальная терапия

Особое значение в развитии кандидоза слизистых оболочек и кандидурии принадлежит нарушению нормальной микробной флоры организма под влиянием антибактериальной терапии [5, 11, 19, 38, 50]. Несмотря на то что появление *Candida* в моче возможно при применении любого антибактериального средства, длительная терапия препаратами широкого спектра действия сопровождается более высоким риском возникновения кандидурии [11, 50]. Подавляя восприимчивую эндогенную бактериальную флору половых органов, использование антибиотиков приводит к усилению процесса грибковой колонизации эпителиальных поверхностей и обеспечивает доступ грибов к мочевым путям, особенно при наличии мочевого дренажа [11, 50]. Именно поэтому представители рода *Candida* – частая причина восходящей инфекции у больных с обструкцией мочевых путей и дренажами. Вероятность возникновения кандидемии у пациентов в отделении интенсивной терапии после антибактериальной терапии четырьмя препаратами составляет 35%, при этом если у этих больных выявляют кандидурию, то риск кандидемии возрастает до 80% [48].

Несмотря на то что в большинстве случаев развитие грибковой ИМП связано с восходящей колонизацией мочевых путей по дренажу (уретральному катетеру, цистостомическому дренажу, стенту, нефростомическому дренажу) или у женщин из контаминированной вульвовагинальной области, у 10% больных в отделениях интенсивной терапии появление грибковых патогенов в моче является первым клиническим проявлением кандидемии и диссеминированного грибкового процесса [40]. При этом наиболее часто кандидоз почек возникает вследствие гематогенного распространения грибов, а не в результате восходящей инфекции [40]. По данным аутопсийных исследований, у больных с кандидемией и диссеминированным кандидозом в 90% случаев было подтверждено вовлечение в процесс почек в виде множественных абсцессов интерстиция, клубочковой зоны и перитубулярных сосудов, которые нередко осложнялись папиллярным некрозом [51]. Кандидоз почек может быть представлен только изолированным участком метастатического грибкового поражения, особенно после транзиторной кандидемии [51].

Иммуносупрессия

Иммуносупрессия и нейтропения являются наиболее неблагоприятными факторами развития грибковой инфекции и приводят к резкому повышению восприимчивости к большинству грибковых патогенов, включая *Candida* [5, 6, 11]. У больных с нейтропенией значительно чаще встречаются системные микозы, которые являются главной причиной ухудшения общего состояния и летальных исходов [6, 52]. Так, при системном аспергиллезе уровень летальности достигает 40%, а при кандидемии и диссеминированном кандидозе – 43% [52].

Нейтрофилы являются основой клеточного противогрибкового иммунитета и вместе с Т-лимфоцитами определяют каскад иммунологических и фагоцитарных реакций [25]. Исследования показали, что наряду с концентрацией нейтрофилов крови важное значение в формировании противогрибковой защиты имеет способность нейтрофилов модифицироваться в гибридные нейтрофил-дендритные клетки (PMN-DCs), которые, в свою очередь, обладают в два раза большей в сравнении с обычными нейтрофилами фагоцитирующей активностью в отношении грибов. Высокая фагоцитирующая способность, достаточная для полноценного противогрибкового иммунитета, проявляется даже при переходе 1% нейтрофилов в PMN-DCs, которая сохраняется у этих клеток и при осуществлении антигенпрезентирующей функции [52]. При недостаточной фагоцитарной активности защитную функцию выполняют иммунные механизмы [53]. При этом одним из звеньев механизма защиты является ИЛ-2, который экспрессируется активированными Т-клетками и, в свою очередь, стимулирует пролиферацию этих клеток. При этом данный цитокин может опосредованно осуществлять как иммуностимулирующее, так и иммуносупрессивное воздействие через Т-reg-клетки [53]. Нарушение функции иммунной системы может способствовать развитию тяжелых форм кандидоза, а при определенных обстоятельствах – приводить к возникновению иммунопатологических реакций [53].

Нарушение защитных механизмов слизистых оболочек мочевых путей может происходить при длительном приеме кортикостероидов [11, 38]. Обладая мощным противовоспалительным действием, данные препараты ослабляют иммунологические свойства ткани, способствуя тем самым возникновению и распространению грибковой инфекции [11, 38]. Высокая частота развития кандидоза слизистых оболочек у пожилых больных и новорожденных также связана с нарушением или недостаточным развитием иммунологического состояния организма [11, 38].

Факторы риска микотической инфекции, обусловленной грибами, отличными от *Candida*

В отличие от *Candida*, грибковые патогены, относящиеся к *Aspergillus* и *Cryptococcus*, встречаются в окружающей среде и являются возбудителями оппортунистических инфекций у больных с нарушениями иммунитета [5, 54, 55].

При системном криптококкозе криптококкурия может быть ранним признаком как менингита, так и сопутствовать менингиту (30–40%), определяя широкую распространенность инфекционного процесса и неблагоприятный прогноз заболевания. Появление криптококков в моче может отмечаться без признаков системного поражения. При этом необходимо проведение комплексного клинического обследования, направленного на поиск признаков системного и менингеального инфекционного процесса [55]. По данным аутопсии, в 26–57% случаев диссеминированная криптококковая инфекция была связана с поражением почек [55].

Инфекции, вызванные *Aspergillus spp.* с вовлечением различных тканей, органов и систем, обычно возникают при наличии тех же предрасполагающих факторов, что и

при развитии кандидемии и диссеминированного кандидоза, а именно: после трансплантации органов, при ВИЧ-инфекции, при сахарном диабете, со злокачественными новообразованиями, на фоне иммунодепрессии или химиотерапии [54].

Антигенной детерминантой аспергилл, и прежде всего *A. fumigatus*, является гликан – галактоманнан, который может быть обнаружен в бронхоальвеолярных смывах, ликворе, крови, моче методами иммуноферментного анализа (ELISA) или EIA (Enzyme-Linked Assay). У больных сахарным диабетом и лейкозами грибы *Aspergillus sp.* распространяются гематогенно с поражением паренхимы почек и почечной лоханки, а также уретры и мочевого пузыря [54].

Грибы *Geotrichum spp.* распространены в окружающей среде и являются сапрофитами. Также эти грибы могут быть комменсалами в желудочно-кишечном тракте, ротовой полости, коже и мочевых путях. Морфологически и клинически грибы *Geotrichum* напоминают гриб *Candida* [56]. Являясь условно-патогенными микроорганизмами, *Geotrichum spp.* могут вызывать септицемию, синусит, грибковый безоар в чашечно-лоханочной системе почки у пациентов с лейкозом, нейтропенией и после трансплантации почки [56]. Однако все больше случаев геотрихоза у

иммунокомпетентных пациентов, в т. ч. с поражением мочевых путей, протекающих бессимптомно [56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, возникновение и течение грибковой инфекции мочевыводящих путей определяются факторами риска, основными из которых являются: сахарный диабет, наличие мочевого дренажа, предшествующая антибактериальная терапия и иммуносупрессия. Нарушение местных и системных механизмов противогрибковой защиты может происходить при наличии и других факторов. Необходимо также отметить, что тяжесть грибковой ИМП зависит также от вида возбудителя. Дальнейшие исследования патогенеза и факторов риска развития микозов мочевыводящих путей могут привести как к выявлению прогностических критериев эффективности противогрибковой терапии и определению границ ее применения, так и к оптимизации профилактических мероприятий у данной категории пациентов.



Поступила / Received 20.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 10.10.2020

Принята в печать / Accepted 05.12.2020

Список литературы / References

1. Суколин Г.И., Крипицер О.А. История и эпидемиология основных видов гриба рода *Candida*. В: Сергеев Ю.В. (ред.). *Успехи медицинской микологии: материалы Четвертого Всероссийского конгресса по медицинской микологии*. М.; 2006. Т. VII, с. 19–21. Режим доступа: www.libed.ru/knigi-nauka/429850-1-uspehi-medicinskoj-mikologii-pod-obschey-nauchnoy-redakciej-akademika-raen-sergeeva-tom-vii-materiali-chetvertogo.php.
2. Sukolin G.I., Kripitsner O.A. History and epidemiology of the main species of the fungus of the genus *Candida*. In: Sergeev Yu.V. (ed.). *Advances in medical mycology. Materials of Fourth All-Russian Congress on Medical Mycology*. Moscow; 2006. Vol. VII, pp. 19–21. (In Russ.) Available at: www.libed.ru/knigi-nauka/429850-1-uspehi-medicinskoj-mikologii-pod-obschey-nauchnoy-redakciej-akademika-raen-sergeeva-tom-vii-materiali-chetvertogo.php.
3. Nett J.E., Andes D.R. Fungal Biofilms: In vivo models for discovery of anti-biofilm drugs. *Microbiol Spectr.* 2015;3(3):E30. doi: 10.1128/microbiolspec.MB-0008-2014.
4. Behzadi P., Behzadi E., Ranjbar R. Urinary tract infections and *Candida albicans*. *Cent European J Urol.* 2015;68(1):96–101. doi: 10.5173/cej.2015.01.474.
5. Fisher J.F., Sobel J.D., Kauffman C.A., Newman C.A. *Candida* Urinary Tract Infections – Treatment. *Clin Infect Dis.* 2011;52(6):457–466. doi: 10.1093/cid/cir112.
6. Sobel J.D., Vazquez J.A. Fungal infections of the urinary tract. *World J Urol.* 1999;17(6):410–414. doi: 10.1007/s003450050167.
7. Wu Y., Wu M., Wang Y., Chen Y., Gao J., Ying C. ERG11 couples oxidative stress adaptation, hyphal elongation and virulence in *Candida albicans*. *FEMS Yeast Res.* 2018;18(7). doi: 10.1093/femsyr/foy057.
8. Marak M.B., Dhanashree B. Antifungal Susceptibility and Biofilm Production of *Candida spp.* Isolated from Clinical Samples. *Int J Microbiol.* 2018;7495218. doi: 10.1155/2018/7495218.
9. Maldonado I., Arechavala A., Guefand L., Rellosio S., Garbasz C. Yeast urinary tract infections. Multicentre study in 14 hospitals belonging to the Buenos Aires City Mycology Network. *Rev Iberoam Micol.* 2016;33(2):104–109. (In Spanish) doi: 10.1016/j.riam.2015.07.004.
10. Kauffman C.A., Fisher J.F., Sobel J.D., Newman C.A. *Candida* Urinary Tract Infections – Diagnosis. *Clin Infect Dis.* 2011;52(6):452–456. doi: 10.1093/cid/cir111.
11. Fazeli A., Kordbacheh P., Nazari A., Daie Ghazvini R., Mirhendi H., Safara M. et al. Candiduria in Hospitalized Patients and Identification of Isolated *Candida* Species by Morphological and Molecular Methods in Ilam, Iran. *Iran J Public Health.* 2019;48(1):156–161. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6401579.
12. Gharanfoli A., Mahmoudi E., Torabizadeh R., Katiraei F., Faraji S. Isolation, characterization, and molecular identification of *Candida* species from urinary tract infections. *Curr Med Mycol.* 2019;5(2):33–36. doi: 10.18502/cmm.5.2.1159.
13. Jiménez-Guerra G., Moreno-Torres I.C., Gutiérrez-Soto M., Vázquez-Alonso F., Sorlózano-Puerto A., Navarro-Marí J.M., Gutiérrez-Fernández J. *Rev Esp Quimioter.* 2018;31(4):323–328. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6172686.
14. Rishpan M.S., Kabbian J.S. Candiduria in Catheter Associated Urinary Tract Infection with Special Reference to Biofilm Production. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(10):DC11–DC13. doi: 10.7860/JCDR/2015/13910.6690.
15. Radosevich J.J., Nix D., Erstad B.L. Evaluation of the Treatment of Candiduria at an Academic Medical Center. *Am J Ther.* 2016;23(6):e1774–e1780. doi: 10.1097/MJT.0000000000000021.
16. Sayeed M.A., Farooqi J., Jabeen K., Awan S., Mahmood S.F. Clinical spectrum and factors impacting outcome of *Candida auris*: a single center study from Pakistan. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):384. doi: 10.1186/s12879-019-3999-y.
17. Hu W., Xie S., Yu F., Hao W. Characteristics of pathogens and mortality predictors of older Chinese patients with nosocomial urinary tract infections. *Geriatr Gerontol Int.* 2019;19(6):541–546. doi: 10.1111/ggi.13661.
18. Sobel J.D., Kauffman C.A., McKinsey D., Zervos M., Vazquez J.A., Karchmer A.W. et al. Candiduria: a randomized double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis.* 2000;30(1):19–24. doi: 10.1086/313580.
19. Nile C., Falleni M., Cirasola D., Alghamdi A., Anderson O.F., Delaney C. et al. Repurposing Pilocarpine Hydrochloride for Treatment of *Candida albicans* Infections. *mSphere.* 2019;4(1):e00689–14. doi: 10.1128/mSphere.00689-18.
20. Takagi J., Singh-Babak S.D., Lohse M.B., Dalal C.K., Johnson A.D. *Candida albicans* white and opaque cells exhibit distinct spectra of organ colonization in mouse models of infection. *PLoS One.* 2019;14(6):e0218037. doi: 10.1371/journal.pone.0218037.
21. Fourie R., Kuloyo O.O., Mochochoko B.M., Albertyn J., Pohl C.H. Iron at the Centre of *Candida albicans* Interactions. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:185. doi: 10.3389/fcimb.2018.00185.
22. Лисовская С.А., Халдеева Е.В., Глушко Н.И. Адгезивные и антигенные характеристики штаммов *Candida albicans* при поверхностных кандидозах. В: Сергеев Ю.В. (ред.). *Успехи медицинской микологии: материалы Четвертого Всероссийского конгресса по медицинской микологии*. М.; 2006. Т. VII, с. 13–14. Режим доступа: www.libed.ru/knigi-nauka/429850-1-uspehi-medicinskoj-mikologii-pod-obschey-nauchnoy-redakciej-akademika-raen-sergeeva-tom-vii-materiali-chetvertogo.php.
23. Lisovskaya S.A., Khaldeeva E.V., Glushko N.I. Adhesive and antigenic characteristics of *Candida albicans* strains in superficial candidiasis. In: Sergeev Yu.V. (ed.). *Advances in medical mycology. Materials of Fourth All-Russian Congress on Medical Mycology*. Moscow; 2006. Vol. VII, pp. 13–14. (In Russ.) Available at: www.libed.ru/knigi-nauka/429850-1-uspehi-medicinskoj-mikologii-pod-obschey-nauchnoy-redakciej-akademika-raen-sergeeva-tom-vii-materiali-chetvertogo.php.
24. Li S., Yu X., Wu W., Chen D.Z., Xiao M., Huang X. The opportunistic human fungal pathogen *Candida albicans* promotes the growth and proliferation of commensal *Escherichia coli* through an iron responsive pathway. *Microbiol Res.* 2018;207:232–239. doi: 10.1016/j.micres.2017.12.008.
25. Shing S.R., Ramos A.R., Kathryn A., Riestra A.M., McCabe S., Nizet V., Coady A. The Fungal Pathogen *Candida albicans* Promotes Bladder Colonization

- of Group B Streptococcus. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;9:437. doi: 10.3389/fcimb.2019.00437.
24. Martínez A., Bono C., Megías J., Yáñez A., Gozalbo D., Gil M.L. Systemic Candidiasis and TLR2 Agonist Exposure Impact the Antifungal Response of Hematopoietic Stem and Progenitor Cells. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:309. doi: 10.3389/fcimb.2018.00309.
 25. Wu S.Y., Weng C.L., Jheng M.J., Kan H.W., Hsieh S.T., Liu F.T., Wu-Hsieh B.A. Candida albicans triggers NADPH oxidase-independent neutrophil extracellular traps through dectin-2. *PLoS Pathog.* 2019;15(11):e1008096. doi: 10.1371/journal.ppat.1008096.
 26. Chiang C.H., Pan S.C., Yang T.S., Matsuda K., Kim H.B., Choi Y.H. et al. Health-care-associated infections in intensive care units in Taiwan, South Korea, and Japan: recent trends based on national surveillance reports. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018;7:129. doi: 10.1186/s13756-018-0422-1.
 27. Behzadi E., Behzadi P. The role of toll-like receptors (TLRs) in urinary tract infections (UTIs). *Cent European J Urol.* 2016;69(4):404–410. doi: 10.5173/ceju.2016.871.
 28. Ortega Martell J.A. Immunology of urinary tract infections. *GMS Infect Dis.* 2020;8. doi: 10.3205/id000065.
 29. Wang S.H., Wang S.C., Chen P.C., Wang S.T., Liu Y.W. Induction of cyclooxygenase-2 gene by Candida albicans through EGFR, ERK, and p38 pathways in human urinary epithelium. *Med Mycol.* 2017;55(3):314–322. doi: 10.1093/mmy/myw082.
 30. Bertini A., Zoppo M., Lombardi L., Rizzato C., De Carolis E., Vella A. et al. Targeted gene disruption in Candida parapsilosis demonstrates a role for CPAR2_404800 in adhesion to a biotic surface and in a murine model of ascending urinary tract infection. *Virulence.* 2016;7(2):85–97. doi: 10.1080/21505594.2015.1112491.
 31. Alenzi F.Q.B. Virulence factors of Candida species isolated from patients with urinary tract infection and obstructive uropathy. *Pak J Med Sci.* 2016;32(1):143–146. doi: 10.12669/pjms.321.8559.
 32. Coody A., Ramos A.R., Olson J., Nizet V., Patras K.A. Tamm-Horsfall Protein Protects the Urinary Tract against Candida albicans. *Infect Immun.* 2018;86(12):e00451–18. doi: 10.1128/IAI.00451-18.
 33. Kauffman C.A. Candiduria. *Clin Infect Dis.* 2005;41(S6):371–376. doi: 10.1086/430918.
 34. Kauffman C.A., Vazquez J.A., Sobel J.D., Gallis H.A., McKinsey D.S., Karchmer A.W. et al. Prospective Multicenter Surveillance Study of Funguria in Hospitalized Patients. The National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis.* 2000;30(1):14–18. doi: 10.1086/313583.
 35. Gajdács M., Dóczi I., Ábrók M., Lázár A., Burián K. Epidemiology of candiduria and Candida urinary tract infections in inpatients and outpatients: results from a 10-year retrospective survey. *Cent European J Urol.* 2019;72(2):209–214. doi: 10.5173/ceju.2019.1909.
 36. Lao M., Li C., Li J., Chen D., Ding M., Gong Y. Opportunistic invasive fungal disease in patients with type 2 diabetes mellitus from Southern China: Clinical features and associated factors. *J Diabetes Investig.* 2020;11(3):731–744. doi: 10.1111/jdi.13183.
 37. Rocha R.M., Zanni P.C., de Souza Bonfim-Mendonça P., Gimenes F., Alczuk S.S., Svidzinski T.I., Consolaro M.E. Effect of norfloxacin therapy for acute, uncomplicated lower urinary tract infection on vaginal Candida prevalence. *Int Urogynecol J.* 2016;27(5):773–780. doi: 10.1007/s00192-015-2884-5.
 38. Cases-Corona C., Shabaka A., Gonzalez-Lopez A., Martin-Segarra O., Moreno de la Higuera M.A., Lucena R., Fernandez-Juarez G. Fulminant Emphysematous Pyelonephritis by Candida glabrata in a Kidney Allograft. *Nephron.* 2020;144(6):304–309. doi: 10.1159/000507259.
 39. Woldeariam H.K., Geleta D.A., Tulu K.D., Aber N.A., Legese M.H., Fenta G.M., Ali I. Common uropathogens and their antibiotic susceptibility pattern among diabetic patients. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):43. doi: 10.1186/s12879-018-3669-5.
 40. Hof H. Candiduria! What now? Therapy of urinary tract infections with Candida. *Urologe A.* 2017;56(2):172–179. (In German) doi: 10.1007/s00120-016-0219-x.
 41. Rahimkhani M., Saberian M., Mordadi A., Varmazyar S., Tavakoli A. Urinary Tract Infection with Candida glabrata in a Patient with Spinal Cord Injury. *Acta Med Iran.* 2015;53(8):516–517. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26545998>.
 42. Wang K., Hsueh K., Kronen R., Lin C., Salazar A.S., Powderly W.G., Spec A. Creation and assessment of a clinical predictive model for candidemia in patients with candiduria. *Mycoses.* 2019;62(7):554–561. doi: 10.1111/myc.12917.
 43. Jacobs D.M., Dilworth T.J., Beyda N.D., Casapao A.M., Bowers D.R. Over-treatment of Asymptomatic Candiduria among Hospitalized Patients: a Multi-institutional Study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;62(1):e01464–17. doi: 10.1128/AAC.01464-17.
 44. Pouladfar G., Jafarpour Z., Firoozfar M., Malek Hosseini S.A., Rasekh R., Khosravifard L., Janghorban P. Urinary Tract Infections Among Hospitalized Adults in the Early Post-Liver Transplant Period: Prevalence, Risk Factors, Causative Agents, and Microbial Susceptibility. *Exp Clin Transplant.* 2017;15(S1):190–193. doi: 10.6002/ect.mesot2016.P68.
 45. Padawer D., Pastukh N., Nitzan O., Labay K., Aharon I., Brodsky D. et al. Catheter-associated candiduria: Risk factors, medical interventions, and antifungal susceptibility. *Am J Infect Control.* 2015;43(7):19–22. doi: 10.1016/j.ajic.2015.03.013.
 46. Lotfali E., Abolghasemi S., Gatmirimotahhari F.S., Alizadeh M., Arab-Mazar Z. Complicated bilateral fungal emphysematous pyelonephritis in a 55-year-old diabetic female: A case report and review of literature. *Curr Med Mycol.* 2018;4(2):32–35. doi: 10.18502/cmm.4.2.61.
 47. Capote-Bonato F., Bonato D.V., Ayer I.M., Magalhães L.F., Magalhães G.M., Pereira da Câmara Barros F.F. et al. Murine model for the evaluation of candiduria caused by Candida tropicalis from biofilm. *Microb Pathog.* 2018;117:170–174. doi: 10.1016/j.micpath.2018.02.036.
 48. Van Dijk P., Sjollem J., Cammue B.P., Lagrou K., Berman J., d'Enfert C. et al. Methodologies for in vitro and in vivo evaluation of efficacy of antifungal and antibiofilm agents and surface coatings against fungal biofilms. *Microb Cell.* 2018;5(7):300–326. doi: 10.15698/mic2018.07.638.
 49. Aslan H., Gulmez D. Investigation of the Correlation Between Biofilm Forming Ability of Urinary Candida Isolates with the Use of Urinary Catheters and Change of Antifungal Susceptibility in the Presence of Biofilm. *Mikrobiyol Bul.* 2016;50(2):256–265. (In Turkish) doi: 10.5578/mb.24248.
 50. Weinberger M., Sweet S., Leibivici L., Pitlik S.D., Samra Z. Correlation between candiduria and departmental antibiotic use. *J Hospital Infect.* 2003;53(3):183–186. doi: 10.1053/jhin.2002.1354.
 51. McGee S.M., Thompson C.A., Granberg C.F., Hutcheson J.C., Vandersteen D.R., Reinberg Yu., Wolpert J.J. Acute renal infarction due to fungal vascular invasion in disseminated candidiasis. *Urology.* 2009;73(3):535–537. doi: 10.1016/j.urology.2008.08.429.
 52. Fites J.S., Gui M., Kernien J.F., Negro P., Dagher Z., Sykes D.B. et al. An unappreciated role for neutrophil-DC hybrids in immunity to invasive fungal infections. *PLoS Pathog.* 2018;14(5):e1007073. doi: 10.1371/journal.ppat.1007073.
 53. Rodriguez-Cerdeira C., Carnero-Gregorio M., López-Barcenas A., Fabbrocini G., Sanchez-Blanco E., Alba-Menendez A., Guzmán R.A. Interleukin-2 and other cytokines in candidiasis: expression, clinical significance, and future therapeutic targets. *Acta Dermatovenol Alp Pannonica Adriat.* 2018;27(2):91–102. Available at: www.acta-apa.mf.uni-lj.si/journals/acta-dermatovenol-apa/papers/10.15570/actaapa.2018.20/actaapa.2018.20.pdf.
 54. Елинов Н.П., Митрофанов В.С., Чернопяткова Р.М. Аспергиллезная инфекция; подходы к ее диагностике и лечению. *Проблемы медицинской микологии.* 2002;4(1):4–15. Режим доступа: www.rusmedserv.com/mycology/html/asper6.htm.
 55. Elinov N.P., Mitrofanov V.S., Chernopyatova R.M. Aspergillus infection; approaches to its diagnosis and treatment. *Problemy medicinskoj mikologii = Problems of Medical Mycology.* 2002;4(1):4–15. (In Russ.) Available at: www.rusmedserv.com/mycology/html/asper6.htm.
 56. Saag M.S., Graybill R.J., Larsen R.A., Pappas P.G., Perfect J.R., Powderly W.G. et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2000;30(4):710–718. doi: 10.1086/313757.
 57. Kandi V., Vaish R., Gurrapu P., Koka S.S., Bhoomigari M.R. Geotrichosis Presenting As Funguria and Asymptomatic Urinary Tract Infection in a Patient with Renal Cyst. *Cureus.* 2020;12(4):e7616. doi: 10.7759/cureus.7616.

Информация об авторах:

Стуров Николай Владимирович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой общей врачебной практики Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; e-mail: sturov-nv@rudn.ru
Попов Сергей Витальевич, д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики Медицинского института, врач-уролог, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; e-mail: servit77@yandex.ru
Шмельков Илья Юрьевич, врач-уролог, соискатель кафедры общей врачебной практики Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; e-mail: doctorshmelkov@gmail.com

Information about the authors:

Nikolay V. Sturov, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of General Practice of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; e-mail: sturov-nv@rudn.ru
Sergey V. Popov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of General Practice of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; e-mail: servit77@yandex.ru
Ilya Yu. Shmelkov, urologist, applicant of the Department of General Practice of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; e-mail: doctorshmelkov@gmail.com

Протективный эффект золедроновой кислоты при переходе от длительной терапии остеопороза деносумабом

О.В. Якушевская, ORCID: 0000-0002-7430-1207, e-mail: aluckyone777@gmail.com

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

В соответствии с данными Федеральных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике остеопороза при последнем применяют препараты с антирезорбтивным действием (деносумаб, бисфосфонаты), преимущественно подавляющие костную резорбцию, и анаболические соединения (терипаратид), усиливающие костеобразование. Вектор их фармакологического влияния способствует предотвращению потери минеральной плотности костной ткани и значительно снижает риск низкоэнергетических переломов позвонков и переломов других локализаций. Опыт клинических испытаний позволяет успешно проводить антирезорбтивную терапию некоторыми препаратами (деносумаб) до 10 лет, демонстрируя хорошую приверженность и переносимость. Бисфосфонаты (БФ) на длительное время задерживаются в костном матриксе и характеризуются периодом определенного последствия. Деносумаб и терипаратид проявляют свое влияние только в период непосредственного применения. По некоторым данным, при отмене терапии деносумабом в ситуации достижения целевой цели увеличивается частота переломов тел позвонков, особенно у пациентов с предшествующими низкотравматическими переломами в анамнезе. В статье представлены основные положения Европейского общества кальцифицированных тканей, Европейского медицинского агентства, Российской ассоциации по остеопорозу относительно сроков проведения лечения и разбор клинических ситуаций, требующих назначения альтернативной антирезорбтивной терапии.

Согласно резолюции совета экспертов РАОП, для предотвращения увеличения риска переломов позвонков через 6 мес после последней подкожной инъекции деносумаба всем пациентам рекомендуется назначение БФ. Пероральные БФ следует принимать сразу, а введение золедроновой кислоты необходимо отсрочить еще на 65 дней после пропущенной инъекции деносумаба.

Ключевые слова: менопауза, постменопаузальный остеопороз, деносумаб, бисфосфонаты, терипаратид, золедроновая кислота, антирезорбтивная терапия

Для цитирования: Якушевская О.В. Протективный эффект золедроновой кислоты при переходе от длительной терапии остеопороза деносумабом. *Медицинский совет*. 2020;(21):185–191. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-185-191.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Potential protective effect of zoledronic acid when switching from long-term therapy of osteoporosis with denosumab

Oksana V. Yakushevskaya, ORCID: 0000-0002-7430-1207, e-mail: aluckyone777@gmail.com

Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

In accordance with the data of the Federal Clinical Recommendations for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Osteoporosis, with the latter, antiresorptive drugs (denosumab, bisphosphonates) are used, which mainly suppress bone resorption, and anabolic compounds (teriparatide), which enhance bone formation. The vector of their pharmacological effect helps to prevent BMD loss and significantly reduces the risk of low-energy vertebral fractures and fractures of other localizations. The experience of clinical trials makes it possible to successfully carry out antiresorptive therapy with some drugs (denosumab) for up to 10 years, demonstrating good adherence and tolerance. Bisphosphonates remain in the bone matrix for a long time and are characterized by a period of a certain aftereffect. Denosumab and teriparatide show their effect only during the period of direct use. According to some data, when denosumab therapy is canceled in a situation where the targeted goal is achieved, the incidence of vertebral fractures increases, especially in patients with a history of low-traumatic fractures. The article will present the main provisions of the European Calcified Tissues Society, the European Medical Agency, the Russian Association for Osteoporosis regarding the timing of treatment and an analysis of clinical situations requiring the appointment of alternative antiresorptive therapy.

According to the resolution of the Council of Experts of the Russian Association on Osteoporosis, bisphosphonates are recommended for all patients to prevent an increased risk of vertebral fractures 6 months after patients had their last subcutaneous injection of denosumab. Oral bisphosphonates should be taken immediately, and zoledronic acid injection should be delayed for another 65 days following a missed denosumab injection.

Keywords: menopause, postmenopausal osteoporosis, denosumab, bisphosphonates, teriparatide, zoledronic acid, resoclastin, antiresorptive therapy

For citation: Yakushevskaya O.V. Potential protective effect of zoledronic acid when switching from long-term therapy of osteoporosis with denosumab. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):185–191. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-185-191.

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

ВВЕДЕНИЕ

Почти в каждой стране доля людей старше 60 лет растет быстрее по сравнению с какой-либо другой возрастной группой как в результате возрастания ожидаемой продолжительности жизни, так и из-за снижения коэффициентов рождаемости. Подобные темпы старения населения ставят перед клиницистами сложные задачи по укреплению здоровья и расширению функциональных возможностей для пожилых людей, а также их социальному участию и безопасности. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в период с 2015 по 2050 г. численность населения в мире в возрасте 60 лет и старше увеличится более чем в 2 раза (с 900 млн до 2 млрд человек). К 2050 г. 80% всех пожилых людей будут проживать в странах со средним или низким уровнем дохода. Демографические сдвиги так или иначе повлекут за собой изменения в общественном здравоохранении. Возрастет внимание к заболеваниям, связанным с возрастом, а именно к атеросклерозу, остеопорозу, сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям¹. Их ранняя диагностика и начало терапии являются залогом успеха в минимизации соответствующих последствий.

СОЦИАЛЬНЫЙ И КЛИНИЧЕСКИЙ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ

С фармакоэкономической точки зрения борьба с запущенными стадиями заболеваний и их осложнениями подразумевает весомые финансовые издержки, в том числе на услуги по уходу и реабилитации в течение длительного времени. Остеопороз – одно из тех заболеваний, на которое должно быть обращено особое внимание клиницистов в силу его распространения среди пожилых людей и тяжести осложнений в виде переломов, которые часто приводят к инвалидизации пациентов и требуют применения продуманной системы реабилитационных мероприятий².

В настоящее время разработаны четкие диагностические критерии, позволяющие своевременно начать антирезорбтивную терапию. К ним относятся снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) до $-2,5$ стандартных отклонений (SD) по Т-критерию и ниже, высокая индивидуальная 10-летняя вероятность переломов, оцененная по системе FRAX, наличие в анамнезе низкотравматичных переломов различных локализаций. Биохимические маркеры костного ремоделирования (БМКР, маркеры формирования и резорбции костной ткани) дают возможность оценить интенсивность костного обмена до начала антирезорбтивной терапии, а также проанализировать ее эффективность. Однако в накопленном клиническом опыте лечения остеопороза имеются пробелы относительно сроков ее проведения и критериев безопасности.

Клинические испытания, касающиеся сроков использования противоостеопоретических средств, предоставляют достаточно разные результаты. Поэтому нет четкого понимания, как долго мы можем назначать антирезорбтивную терапию, когда ее следует отменять и возобновлять снова, насколько она безопасна для пациента. Такие препараты для лечения остеопороза, как деносумаб и терипаратид, характеризуются обратимостью действия, т.е. проявляют свои свойства только в период их использования. Бисфосфонаты (БФ) обладают периодом полураспада и позволяют рассмотреть возможность проведения так называемых лекарственных каникул. В настоящее время получены успешные результаты 10-летнего использования деносумаба. Однако ряд исследований продемонстрировал увеличение частоты переломов тел позвонков и переломов другой локализации после отмены терапии деносумабом, особенно в ситуации предшествующих переломов в анамнезе у пациента. Рекомендации по предотвращению подобного нежелательного явления представлены в статье [1].

ТЕРИПАРАТИД

Единственным зарегистрированным в РФ костно-анаболическим препаратом для лечения остеопороза, стимулирующим формирование костной ткани посредством прямого активизирующего влияния на остеобласты, является препарат терипаратид. Это рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон (ПТГ). Ежедневное однократное введение терипаратида стимулирует образование новой костной ткани на трабекулярной и кортикальной (периостальной и/или эндостальной) поверхностях костей с преимущественной стимуляцией активности остеобластов по отношению к активности остеокластов. Применение терипаратида способствует значимому снижению риска новых переломов (тел позвонков – на 84%, внепозвоночных переломов – на 53%) за счет улучшения микроархитектоники костной ткани, значительного повышения ее качества и прочности [2–4]. Уже через 3 мес. от начала терапии терипаратидом отмечается клинически значимый эффект в виде уменьшения боли в спине на фоне компрессионных переломов в позвоночнике [5].

В исследовании В. Obermayer-Pietsch после окончания полного курса терапии препаратом терипаратид (18 мес.) данный эффект сохранялся еще как минимум 30 мес. Таким образом, длительность клинического эффекта терипаратида составила 48 мес., или суммарно 4 г. [6]. Фармакодинамические свойства терипаратида указывают на обратимость его действия. Через 2 ч после введения препарата наблюдается кратковременное повышение концентрации сывороточного кальция, которое достигает максимальных значений через 4–6 ч и возвращается к исходным показателям в течение 16–24 ч.

ДЕНОСУМАБ

Деносумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высо-

¹ Старение. Режим доступа: <https://www.who.int/topics/ageing/ru/>

² Там же.

кой аффинностью и специфичностью к RANKL (лиганд к рецептору RANK) и тем самым препятствующее активации этих рецепторов RANK на поверхности остеокластов и их предшественников. Предотвращение связывания лиганда RANK с рецептором RANK ингибирует созревание, функционирование и выживаемость остеокластов, что уменьшает костную резорбцию в кортикальном и губчатом слоях кости.

Эффективность в отношении низкоэнергетических переломов и безопасность деносумаба (в дозе 60 мг подкожно каждые 6 мес) были оценены у 7868 женщин в постменопаузе в рамках исследования FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis). Через 3 г. терапии деносумабом достоверно снизился риск переломов во всех ключевых участках скелета (позвонках, проксимальном отделе бедренной кости, периферических костях). Относительный риск новых морфометрических переломов позвонков снизился на 68% (ОР 0,32, 95% ДИ 0,26–0,41), новых клинических вертебральных переломов – на 69% (ОР 0,32 95% ДИ 0,2–0,47), внепозвоночных переломов – на 20% (ОР 0,80, 95% ДИ 0,67–0,95), переломов бедра – на 40% (ОР 0,60, 95% ДИ 0,37–0,97) [7].

Пациенткам через 24 и 36 мес лечения была проведена биопсия костной ткани, в образцах которой отмечалось уменьшение эрозивных поверхностей на 80% (в сравнении с группой плацебо), в 50% биопсийных образцов не удалось обнаружить остеокласты. Несмотря на выраженное подавление костного обмена – до 97%, сохранялся стойкий антипереломный эффект препарата [8].

В исследовании FREEDOM было выявлено, что в подгруппах пациенток низкого и умеренного риска частота переломов костей запястья в основной группе не отличалась от группы контроля (2,5 vs 2,9 соответственно); ОР 0,84, $p = 0,21$. Однако у женщин высокого риска (Т-критерий менее $-2,5$ SD в шейке бедренной кости) различие было более существенным и показало абсолютное снижение риска переломов 1,6 ($p = 0,03$), что соответствует снижению относительного риска на 40%. Деносумаб значимо повышал МПК и расчетную плотность костной ткани по сравнению с исходными значениями, а также показателями группы контроля [9]. Кроме того, в исследовании FREEDOM был показан более выраженный эффект деносумаба в сравнении с плацебо в отношении снижения риска новых переломов бедра (на 62%) у пациенток с высоким риском переломов, особенно в возрастной группе 75 лет и старше. По завершении 3-летнего периода исследования FREEDOM некоторые пациентки были переведены в группу продолжительного лечения для достижения целевой цели терапии деносумабом. Это способствовало дальнейшему приросту МПК, которая через 5 лет лечения увеличилась на 13,7% в поясничном отделе позвоночника и на 7% для бедренной кости в целом. Пациентки из группы контроля также в течение 2 лет получали терапию деносумабом (группа переключения) с последующим увеличением МПК в поясничном

отделе позвоночника на 7,7% и на 4,0% в бедренной кости. Антипереломный эффект деносумаба был особенно выражен в группе пациенток с высоким риском переломов [10].

Среди пациенток 75 лет и старше, принимавших деносумаб в течение 6–9 лет (группа продолжительного лечения), отмечены стабильный ежегодный прирост МПК, снижение риска новых переломов позвонков, бедра и внепозвоночных переломов на фоне хорошей переносимости терапии [11]. Продолжение непрерывной терапии деносумабом до 10 лет привело к приросту МПК суммарно на 21,7% в позвоночнике, на 9,0% – в шейке бедра, на 9,2% – в проксимальном отделе бедра в целом и на 2,7% – в лучевой кости [12]. В исследовании было показано, что достижение Т-критерия $-2,0$ SD и выше по общему показателю проксимального отдела бедренной кости эффективно предупреждает возникновение новых переломов. Обратная зависимость частоты переломов и значения Т-критерия сохранялась независимо от возраста или наличия переломов в анамнезе [13].

В ходе базового исследования FREEDOM деносумаб продемонстрировал хороший профиль безопасности в сравнении с плацебо. Среди нежелательных явлений чаще диагностировались экзема (3% vs 1,7%), метеоризм (2,2% vs 1,4%), воспаление подкожно-жировой клетчатки, в том числе рожистое воспаление (0,3% vs $< 0,2\%$). В метаанализе четырех клинических исследований относительный риск серьезных нежелательных явлений для пациенток, получавших деносумаб, в сравнении с группой плацебо составил 1,33; серьезных нежелательных явлений, связанных с инфекцией, – 2,1; риск развития новообразований – 1,11; риск выхода из исследования в связи с побочными эффектами – 1,1; риск смерти – 0,78 ($p < 0,05$). Роста частоты гипокальциемии среди принимавших препарат или отсроченного сращения переломов выявлено не было. Таким образом, наблюдение за пациентами в течение 10 лет непрерывного приема деносумаба продемонстрировало хорошую переносимость терапии и благоприятный профиль безопасности [14].

В 2018 г. в журнале Bone Mineral Research была опубликована статья, посвященная изучению риска переломов в период после отмены терапии деносумабом. Автор post-hoc-анализа исследования FREEDOM и его продленной фазы S.R. Cummings продемонстрировал увеличение частоты переломов тел позвонков у 1001 женщины с 1,2 до 7,1 на 100 пациенто-лет, что было сопоставимо с частотой в группе плацебо ($n = 470$) – 8,5 на 100 пациент-лет. Суммарно после отмены антирезорбтивной терапии деносумабом у 56 (5,5%) пациенток был диагностирован хотя бы один перелом тела позвонка, у 34 (60,7%) – множественные переломы, в то время как в группе плацебо единичный перелом тела позвонка диагностирован у 31 (3%) женщины и несколько переломов – у 12 (38,7%). Частота множественных переломов тел позвонков была выше в основной группе по сравнению с группой плацебо (4,2 vs 3,2 на

100 пациенто-лет), но общий риск переломов позвонков соответствовал таковому в группе плацебо. Вероятность развития переломов была выше у лиц, уже имевших переломы тел позвонков в анамнезе. Отмечался рост данного показателя по мере увеличения длительности наблюдения. Принципиальных различий в частоте новых периферических переломов обнаружено не было. В статье автор акцентирует внимание на ряде ограничений в проведении данного анализа [15].

Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency – EMA) проанализировало имеющуюся информацию о риске переломов во время лечения деносумабом и после его отмены у больных с остеопорозом. Резолюция EMA заключалась в отсутствии необходимости внесения в официальную инструкцию по препарату дополнительного предупреждения, т.к. увеличение частоты переломов после окончания терапии деносумабом является естественным выражением течения остеопороза. Через 5 лет от начала терапии требуется принять решение о целесообразности ее пролонгирования, особенно у пациентов с высоким риском переломов³.

Европейское общество кальцифицированных тканей (European Calcified Tissue Society – ECTS) также представило свои позиции в отношении увеличения риска множественных переломов после отмены деносумаба. По мнению экспертов ECTS, клиницисты должны предоставлять пациентам информацию о возможном потенциальном риске множественных переломов позвонков после прекращения терапии. Особое внимание необходимо уделять пациентам с высоким риском переломов (пациенты с переломом тел позвонков в анамнезе и/или снижением МПК в шейке бедра более чем $-2,0$ SD по Т-критерию). В данном случае терапия деносумабом может быть продлена до 10 лет, т.к. это эффективно и безопасно, или, как вариант, предложена альтернативная терапия БФ. В группах пациентов с умеренным риском переломов (низкая МПК или высокий 10-летний риск переломов по FRAX без предшествующих переломов) при достижении целевой цели необходимо назначить БФ для закрепления антирезорбтивного эффекта и предупреждения повышения риска переломов позвонков. В целом терапия деносумабом не должна прекращаться без назначения альтернативной терапии [16].

24 мая 2018 г. эксперты Российской ассоциации по остеопорозу (РАОП) под руководством президента РАОП проф. О.М. Лесняк и профессора Колумбийского университета (Нью-Йорк, США) J.P. Bilezikian также представили ответную резолюцию с рекомендациями по применению деносумаба в реальной клинической практике. У пациентов с высоким риском переломов возможно продолжать лечение деносумабом до 10 лет, так как в течение этого периода его применение эффективно и безопасно. У лиц с умеренным риском переломов антирезорбтивное лече-

ние должно проводиться не менее 3 лет (при невозможности контроля МПК) или до достижения целевой цели (увеличения МПК по Т-критерию до $-2,0$ SD и выше) при отсутствии низкоэнергетических переломов во время лечения деносумабом⁴.

В настоящее время нет четких рекомендаций относительно перевода пациентов на альтернативную антирезорбтивную терапию при условии достижения ее целевой цели. Немногочисленные исследования по оценке эффективности альтернативной антирезорбтивной терапии (алендронат, ризедронат, ибандронат, золедроновая кислота и терипаратид), назначенной после длительной терапии деносумабом с целью закрепления антирезорбтивного эффекта, предоставляют неоднозначные данные и требуют проведения более масштабных работ. При этом, по данным нескольких РКИ, золедроновая кислота обладает самой высокой антирезорбтивной активностью среди других БФ. При внутривенном введении она быстро перераспределяется в кости и, подобно другим БФ, локализуется преимущественно в местах ремоделирования костной ткани.

Главной молекулярной мишенью золедроновой кислоты в остеокласте является фермент фarnезилпирофосфатсинтетаза, не исключается возможность других механизмов действия.

В работе Т. Lehmann терапия золедроновой кислотой, проводившаяся у 22 пациенток после антирезорбтивной терапии деносумабом (5 инъекций), не сопровождалась сохранением МПК в течение 7 лет наблюдения. Однако за весь период наблюдения не было выявлено ни одного перелома тел позвонков [17]. В наблюдательном исследовании 11 пациенткам проводилась внутривенная инфузия золедроновой кислоты через 65 дней после пропущенной инъекции деносумаба, 5 пациенткам назначали ризедронат и 3 женщины остались без соответствующей альтернативной терапии. Только на фоне использования золедроновой кислоты удалось удержать большую часть МПК, прибавленной за время терапии деносумабом. У женщин, не получавших терапию, регистрировали потерю до 90% МПК, набранной за период лечения деносумабом [18].

В исследовании DAPS проводилась оценка приверженности антирезорбтивной терапии алендронатом. Было показано, что назначение алендроната сразу после терапии деносумабом позволяет также эффективно сохранять МПК в течение года [19]. Однако, учитывая 100%-ю приверженность терапии золедроновой кислотой, предпочтение следует отдавать последней. Согласно резолюции совета экспертов РАОП, для предотвращения увеличения риска переломов позвонков через 6 мес после последней подкожной инъекции деносумаба всем пациентам рекомендуется назначение БФ. Пероральные БФ следует принимать сразу, а введение золедроновой кислоты необходимо отсрочить еще на 65 дней после пропущенной инъекции деносумаба.

³ Assessment report: Prolia, International non-proprietary name: denosumab. Procedure No. EMEA/H/C/001120/II/0062EMA/493205/2017. Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/prolia-h-c-1120-ii-0062-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

⁴ Старение. Режим доступа: <https://www.who.int/topics/ageing/ru/>

В 2019 г. в России зарегистрирован препарат золедроновой кислоты для внутривенного (в/в) введения Остеостатикс. Согласно инструкции, показаниями к применению препарата являются: постменопаузальный остеопороз (для снижения риска переломов бедренной кости, позвонков и внепозвоночных переломов, для увеличения минеральной плотности кости); профилактика последующих (новых) остеопоротических переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости; остеопороз у мужчин; профилактика и лечение остеопороза, вызванного применением глюкокортикостероидов; профилактика постменопаузального остеопороза (у пациенток с остеопенией); костная болезнь Педжета.

Для терапии постменопаузального остеопороза, профилактики остеопоротических переломов рекомендуемая доза Остеостатикс составляет 5 мг в/в 1 раз в год, причем коррекции дозы препарата у пациентов пожилого возраста не требуется, так как биодоступность, распределение и выведение препарата у больных разного возраста имеют сходный характер.

Ключевые положения ЕМА/ ECTS/РАОП:

- увеличение частоты переломов в период отмены антирезорбтивной терапии деносумабом – естественное течение остеопороза;
- необходимо информирование пациентов о потенциальном риске переломов в период после отмены терапии деносумабом;
- пересмотр необходимости смены/отмены/продолжения антирезорбтивной терапии должен проводиться через 5 лет непрерывного лечения, и в популяциях высокого риска переломов (переломы позвонков в анамнезе, тяжелый остеопороз) терапия должна быть продолжена;
- после окончания терапии деносумабом требуется решение вопроса о целесообразности назначения альтернативной терапии БФ с целью закрепления антирезорбтивного эффекта;
- в целом терапия деносумабом не должна прекращаться без назначения альтернативной терапии;
- лечение остеопороза должно проводиться до достижения целевой цели (переход из состояния остеопороза в остеопению).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Н., 61 г. Жалобы на боли в поясничном отделе позвоночника, невозможность длительного вертикального положения тела в пространстве, снижение роста на 5 см с 25-летнего возраста.

Из анамнеза: 2011 г. – тиреоидэктомия по поводу папиллярного рака щитовидной железы, радиоiodтерапия. 2011 г. – перелом лучевой кости при низкой травме.

Гинекологический анамнез: беременностей 3, своевременных самопроизвольных родов – 2, медицинский аборт – 1. Лактация 7 и 6 мес. Менопауза в 49 лет. Постменопауза 12 лет. Менопаузальной гормональной терапии не получала.

Наследственность по остеопорозу и переломам неотягощена.

Факторы риска:

- низкая масса тела (рост 158 см, вес 53 кг, ИМТ 21);
- низкое потребление Са, молочных продуктов – 3 порции в неделю;
- супрессивная терапия L-тироксина;
- перелом в анамнезе при легкой травме;
- снижение роста на 5 см за жизнь.

Остеопороз впервые диагностирован в 2011 г. (в 52 г.) при проведении остеоденситометрии.

Исходно:

1. DEXA Т-критерий L1-L4 = (–3,2) Neck right = –1,6 SD.
2. Рентгенография поясничного отдела позвоночника в двух проекциях: компрессионных переломов не обнаружено.
3. БМКР: В-Crosslaps = 0,34 нг/мл (N); остеокальцин = 17,8 (N).
4. Биохимический анализ крови: Са – 2,13 ммоль/л; креатинин – 89,4 мкмоль/л; клиренс креатинина – 50,81 мл/мин; общий белок – 69 г/л; фосфор – 0,82 ммоль/л.
5. Витамин D – 33,42 нг/мл (N).
6. ПТГ – 48 нг/мл (N).
7. FRAX оценка 10-летней вероятности основного остеопорозного перелома – 18%, шейки бедра – 3%.

Пациентка в течение 7 лет получала терапию деносумабом (№14) до достижения целевой цели.

DEXA Т-критерий L1-L4 = (–2,1) Neck right = –1,2 SD. Значения БМКР соответствовали периоду пременопаузы (0,11/11,9 нг/мл соответственно).

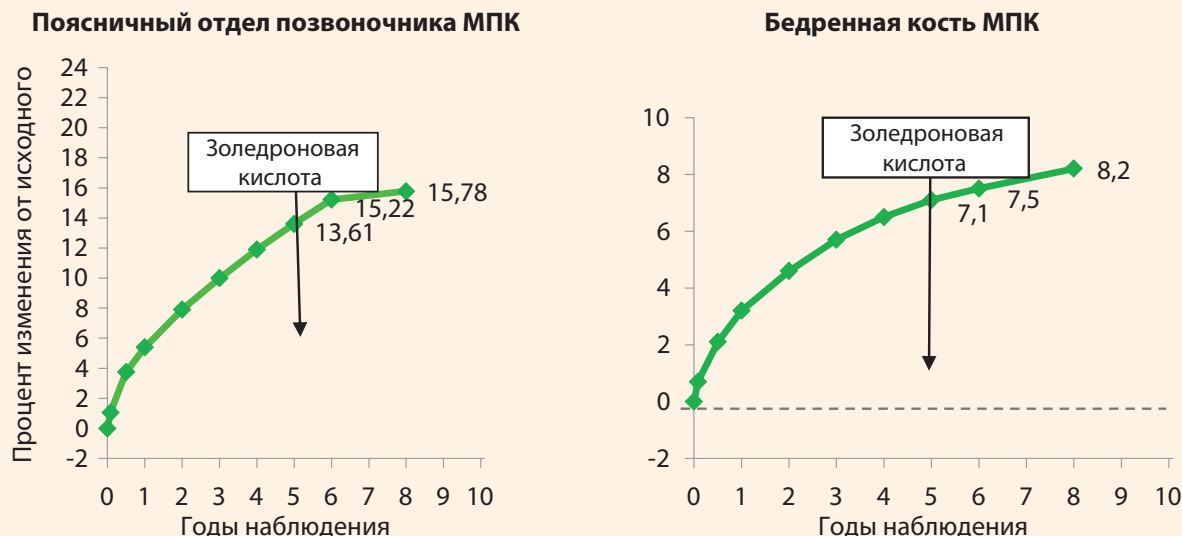
В период всего наблюдения проводился контроль МПК, биохимических маркеров костного ремоделирования, витамина D и биохимических показателей кальциево-фосфорного обмена. Пациентка была медикаментозно компенсирована по основным показателям кальциево-фосфорного обмена и витамину D₃. Учитывая все факторы риска, пациентка отнесена к категории больных высокого риска по переломам. Поэтому с целью закрепления антирезорбтивного лечения деносумабом (7 лет) через 65 дней после пропущенной инъекции деносуема введена золедроновая кислота 5 мг в/в (рис.). В первый год после инфузии золедроновой кислоты отмечалась положительная динамика прироста МПК в поясничном отделе позвоночника на 1,6% и отсутствие потерь МПК в шейке бедра. Суммарно за 2 года наблюдения в поясничном отделе позвоночника положительная динамика МПК составила 2,17% и в шейке бедренной кости – 1,1%. За весь период наблюдения низкотравматичных переломов зарегистрировано не было. Объективно пациентка отмечала значимое уменьшение болевого синдрома в поясничном отделе позвоночника на фоне терапии деносумабом и золедроновой кислотой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, первичный остеопороз относится к когорте возрастных заболеваний и требует проведения

● **Рисунок.** Динамика минеральной плотности костной ткани на фоне терапии деносумабом (7 лет) и золедроновой кислотой (1 год терапии и 1 год дополнительного наблюдения)

● **Figure.** Dynamics of bone mineral density during therapy with Denosumab (7 years) and zoledronic acid (1 year of therapy and 1 year of additional follow-up)



длительной антирезорбтивной терапии. Четких рекомендаций относительно сроков проведения данной терапии не разработано. Однако Европейское общество кальцифицированных тканей, Европейское медицинское агентство, Российская ассоциация по остеопорозу рассматривают необходимость пролонгирования антирезорбтивной терапии до достижения целевой цели – перехода из состояния остеопороза в состояние остеопении или нормальной МПК. Причем определение сроков последней должно осуществляться индивидуально для каждого клинического случая. Нельзя забывать об обратимости действия некоторых препара-

тов, после отмены которых может опосредованно возрастать риск переломов и снижаться МПК. Поэтому, помимо профилактики и лечения остеопороза, возникла ниша дополнительного применения остеомодифицирующих агентов для закрепления достигнутого эффекта основной антирезорбтивной терапии деносумабом. С этой целью рекомендуется использовать пероральные или парентеральные (золедроновая кислота 5 мг, Остеостатикс) БФ.

Поступила / Received 03.11.2020
Поступила после рецензирования / Revised 24.11.2020
Принята в печать / Accepted 26.11.2020

Список литературы / References

- Белая Ж.Е., Bilezikian J.P., Ершова О.Б., Лесняк О.М., Марченкова Л.А., Родионова С.С. и др. Возможности длительной терапии постменопаузального остеопороза: обзор результатов последних клинических исследований деносумаба и резолюция совета экспертов Российской ассоциации по остеопорозу (РАОП). *Остеопороз и остеопатии*. 2018;21(1):17–22. doi: 10.14341/osteo9760.
- Belaya Z.E., Bilezikian J.P., Ershova O.B., Lesnyak O.M., Marchenkova L.A., Rodionova S.S. et al. Long-term treatment options for postmenopausal osteoporosis: results of recent clinical studies of Denosumab. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2018;21(1):17–22. (In Russ.) doi: 10.14341/osteo9760.
- Prevhal S., Krege J.H., Chen P., Genant H., Black D.M. Teriparatide vertebral fracture risk reduction determined by quantitative and qualitative radiographic assessment. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(4):921–928. doi: 10.1185/03007990902790993.
- Neer R.M., Arnaud C.D., Zanchetta J.R., Prince R., Gaich G.A., Reginster J.Y. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001;344(19):1434–1441. doi: 10.1056/NEJM200105103441904.
- Jiang Y., Zhao J.J., Mitlak B.H., Wang O., Genant H.K., Eriksen E.F. Recombinant human parathyroid hormone (1–34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Min Res*. 2003;18(11):1932–1941. doi: 10.1359/jbmr.2003.18.11.1932.
- Fahrleitner-Pammer A., Langdahl B.L., Marin F., Jakob F., Karras D., Barrett A. Fracture rate and back pain during and after discontinuation of teriparatide: 36-month data from the European Forsteo Observational Study (EFOS). *Osteoporosis Int*. 2011;22(10):2709–2719. doi: 10.1007/s00198-010-1498-5.
- Obermayer-Pietsch B.M., Marin F., McCloskey E.V., Hadji P., Farrerons J., Boonen S. et al. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res*. 2008;23(10):1591–1600. doi: 10.1359/jbmr.080506.
- Cummings S.R., San Martin J., McClung M.R., Siris E.S., Eastell R., Reid I.R. et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009;361(8):756–765. doi: 10.1056/NEJMoa0809493.
- Miller P.D., Bolognese M.A., Lewiecki E.M., McClung M.R., Ding B., Austin M. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone*. 2008;43(2):222–229. doi: 10.1016/j.bone.2008.04.007.
- Simon J., Recknor C., Moffett A.H. Jr., Adachi J.D., Franek E., Lewiecki E.M. et al. Impact of denosumab on the peripheral skeleton of postmenopausal women with osteoporosis: bone density, mass, and strength of the radius, and wrist fracture. *Menopause*. 2013;20(2):130–137. doi: 10.1097/gme.0b013e318267f909.

10. Boonen S., Adachi J.D., Man Z., Cummings S.R., Lippuner K., Törring O. et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):1727–1736. doi: 10.1210/jc.2010-2784.
11. Ferrari S., Adachi J.D., Lippuner K., Zapalowski C., Miller P.D., Reginster J.Y. et al. Further reductions in nonvertebral fracture rate with long-term denosumab treatment in the FREEDOM open-label extension and influence of hip bone mineral density after 3 years. *Osteoporos Int.* 2015;26(12):2763–2771. doi: 10.1007/s00198-015-3179-x.
12. Bone H.G., Wagman R.B., Brandi M.L., Brown J.P., Chapurlat R., Cummings S.R. et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(7):513–523. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30138-9.
13. 2015 ACR/ARHP Annual Meeting Abstract Supplement. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(Suppl. 10):1–4046. doi: 10.1002/art.39448.
14. Von Keyserlingk C., Hopkins R., Anastasilakis A., Toulis K., Goeree R., Tarride J-E., Xie F. Clinical efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density and osteoporosis: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41(2):178–186. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.03.005.
15. Cummings S.R., Ferrari S., Eastell R., Gilchrist N., Jensen J.B., McClung M. et al. Vertebral fracture after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. *J Bone Miner Res.* 2018;33(2):190–198. doi: 10.1002/jbmr.3337.
16. Tsourdi E., Langdahl B., Cohen-Solal M., Aubry-Rozier B., Eriksen E.F., Gueñabens N. et al. Discontinuation of denosumab therapy for osteoporosis: a systematic review and position statement by ECTS. *Bone.* 2017;105:11–17. doi: 10.1016/j.bone.2017.08.003.
17. Lehmann T., Aeberli D. Possible protective effect of switching from denosumab to zoledronic acid on vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 2017;28(10):3067–3068. doi: 10.1007/s00198-017-4108-y.
18. Horne A.M., Mihov B., Reid I.R. Bone Loss After Romosozumab/Denosumab: Effects of Bisphosphonates. *Calcif Tissue Int.* 2018;103(1):55–61. doi: 10.1007/s00223-018-0404-6.
19. Freemantle N., Satram-Hoang S., Tang E.T., Kaur P., Macarios D., Siddhanti S. et al. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2012;23(1):317–326. doi: 10.1007/s00198-011-1780-1.

Информация об авторе:

Якушевская Оксана Владимировна, к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, Научный исследовательский медицинский институт акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: aluckyone777@gmail.com

Information about the author:

Oksana V. Yakushevskaya, Cand. of Sci. (Med.), Researcher of the Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: aluckyone777@gmail.com

Вазомоторные симптомы климактерия: только ли приливы жара? Альтернативные (негормональные) методы коррекции с доказанной эффективностью (обзор литературы)

В.Н. Касян^{1✉}, ORCID: 0000-0001-9773-1501, e-mail: victoria.kasyan@gmail.com

Л.В. Адамян^{1,2}, ORCID: 0000-0002-3253-4512, e-mail: adamyanleila@gmail.com

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

² Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

С учетом современной продолжительности жизни в среднем треть своей жизни женщины живут в условиях дефицита женских половых гормонов, что негативно сказывается на качестве жизни и уровне заболеваемости лиц старшего возраста. У врачей иных специальностей, помимо акушерства и гинекологии, климактерический период прочно ассоциируется исключительно с приливами жара. Однако в симптомокомплекс ранних менопаузальных симптомов входят нарушения сна, изменения настроения, риск депрессии и соответствующее снижение самооценки, сексуальная дисфункция. Нередко именно преобладание вегетативных симптомов заставляет пациентку искать помощи не только у гинеколога, но и у других специалистов, однако дефицит знаний в вопросах медицины климактерия оставляет их без удовлетворения. В связи с этим терапевтический подход требует комплексного понимания проблемы.

«Золотой стандарт» ведения пациенток в климактерии – менопаузальная гормонотерапия. Однако есть женщины с противопоказаниями к этой группе препаратов или преобладанием именно вегетативных симптомов, когда только гормональной коррекции недостаточно. Среди альтернативных негормональных средств прочное лидерство с доказанной эффективностью в отношении комплекса симптомов занимают ингибиторы обратного захвата серотонина, в частности наиболее популярный для назначения препарат венлафаксин. Также изучены и другие медикаментозные средства, способные купировать как вазомоторные, так и вегетативные симптомы климактерия. В обзоре представлены литературные данные о роли альтернативных средств в коррекции вазомоторных симптомов климактерия наряду с известной эффективностью в отношении вегетативных жалоб для повышения эффективности консультирования женщин старшего возраста.

Ключевые слова: климактерий, приливы жара, вазомоторные симптомы, нарушения сна, депрессия, вегетативные жалобы

Для цитирования: Касян В.Н., Адамян Л.В. Вазомоторные симптомы климактерия: только ли приливы жара? Альтернативные (негормональные) методы коррекции с доказанной эффективностью (обзор литературы). *Медицинский совет.* 2020;(21):192–198. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-192-198.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Vasomotor menopausal symptoms: is it just hot flashes? Alternative non-hormonal methods of treatment with proven effectiveness (literature review)

Victoria N. Kasyan^{1✉}, ORCID: 0000-0001-9773-1501, victoria.kasyan@gmail.com

Leila V. Adamyan^{1,2}, ORCID: 0000-0002-3253-4512, e-mail: adamyanleila@gmail.com

¹ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

² Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Taking into account the modern life expectancy, a third of their lives, on average, women live in conditions of estrogen deficiency, which negatively affects the quality of life and the level of morbidity in older people. For doctors of other specialties, besides ObGyn, the climacteric period is strongly associated exclusively with hot flashes. However, early menopausal symptoms include sleep disturbances, mood changes, the risk of depression and decrease in self-esteem, sexual dysfunction. The predominance of vegetative symptoms makes the patient seek help not only from the gynecologist, but also from other specialists, however, the lack of knowledge in menopause medicine leaves them unsatisfied. In this regard, a therapeutic approach requires a comprehensive understanding of the problem.

The “gold standard” for managing patients with climacteric complaints is menopausal hormone therapy. However, there are women with contraindications to this group of drugs or the predominance of vegetative symptoms, when only hormonal correction is not

enough. Among alternative non-hormonal agents, inhibitors of serotonin reuptake, in particular the most popular drug venlafaxine, hold a strong leadership with proven efficacy against a complex of symptoms. Also, other medications have been studied that can stop both vasomotor and vegetative symptoms of menopause. The review presents the literature data on the role of alternative agents in the correction of vasomotor symptoms of menopause, along with the known efficacy against autonomic complaints for increasing the effectiveness of counseling for older women.

Keywords: menopause, hot flashes, vasomotor symptoms, sleep disturbances, depression

For citation: Kasyan V.N., Adamyan L.V. Vasomotor menopausal symptoms: is it just hot flashes? Alternative non-hormonal methods of treatment with proven effectiveness (literature review). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):192–198. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-192-198.

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

ВВЕДЕНИЕ

Климактерический период (климакс, климактерий) – физиологический период жизни женщины, в течение которого на фоне возрастных изменений организма доминируют инволюционные процессы в репродуктивной системе. Он характеризуется постепенным снижением и «выключением» функции яичников в связи с истощением запаса яйцеклеток и развитием симптомов эстрогенодефицита. Средний возраст наступления менопаузы (последней менструации в жизни женщины) во всем мире составляет 48,8 года, в РФ он колеблется от 49 до 51 года. Возрастная группа женщин в перименопаузе в нашей стране составляет более 21 млн, при этом женщины живут практически треть своей жизни в условиях дефицита женских половых гормонов [1].

КЛИМАКТЕРИЙ: РАННИЕ СИМПТОМЫ ДЕФИЦИТА ЭСТРОГЕНОВ И ИХ ПОСЛЕДСТВИЯ

Около 75% женщин в возрасте от 45 до 55 лет предъявляют жалобы на приливы, при этом в 28,5% случаев – средней или тяжелой степени выраженности. Приливы – это внезапные эпизоды сильного чувства жара, которые обычно начинаются на лице и груди и распространяются по всему телу, сопровождаются потливостью, гиперемией, ознобом, ощущением липкости, тревожностью и иногда учащенным сердцебиением и обычно длятся 1–5 мин [2]. Вазомоторные симптомы чаще возникают в позднем периоде менопаузального перехода и особенно выражены в первые годы постменопаузы. Их средняя продолжительность составляет 4,9–7,4 года, однако в последнее время появляется все больше данных проспективных исследований о том, что у значительного числа женщин они могут продолжаться более 10 лет [1, 3, 4]. К факторам риска более тяжелых приливов также относят курение, низкий экономический статус, избыточную массу тела и насилие в детстве [5, 6].

Известно, что распространенность нарушений сна в популяции в целом составляет около 15%, при этом качество сна снижается само по себе с возрастом. Однако при достижении переходного периода этот показатель резко возрастает на фоне снижения уровней эстрогенов и мелатонина. Нарушения сна регистрируются практически у 40–50% женщин в перименопаузе и четко ассоциируются с возникновением таких симптомов, как тревога,

раздражительность, напряженность, сниженный фон настроения и депрессия (до 20–30% пациенток), хронический стресс – симптомы, которые типичны для вегетативной дисфункции, что приводит к значимому снижению качества жизни [2, 7]. Риск депрессии в этот период выше у пациенток с указанием на подобный эпизод в анамнезе, однако именно статус менопаузы является независимым предиктором [7]. В целом взаимосвязь депрессии и половых гормонов четко продемонстрирована в периоды «трех М»: становления менструального цикла (менархе), в послеродовом периоде (материнство) и в старшем возрасте (менопауза).

Ночные приливы в большей степени ассоциируются с легкой депрессией, усталостью, перепадами настроения в сравнении с дневными жалобами, вероятно, за счет изменений серотониновой и норадреналиновой активности на фоне эстрогендефицита, т. к. эстрогены регулируют синтез нейротрансмиттеров и проницаемость мембран [8, 9]. Помимо качества жизни, нарушения сна, в т. ч. апноэ во сне, могут увеличить риск метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний [10]. Возможно, приливы жара следует рассматривать как триггер вегетативной дисфункции с тревожно-депрессивными проявлениями, столь характерными для женщин в перименопаузе.

Исследование SWAN (Исследование здоровья женщин в разных странах) показало, что вегетативные симптомы климактерия варьируют как индивидуально, так и среди расовых/этнических групп. У белых женщин преобладают психосоматические симптомы, у афроамериканок – приливы жара, у японок – артралгия [5, 6].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ВАЗОМОТОРНЫХ СИМПТОМОВ В КЛИМАКТЕРИИ

Патофизиология приливов жара до настоящего времени полностью не раскрыта. Понятно, что изменения уровней половых гормонов играют основную роль и являются причиной возникновения вазомоторных симптомов, что подтверждается их исчезновением при приеме эстрогенов. Однако снижение уровня эстрогенов и закономерное повышение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) по механизмам обратной связи сами по себе не могут объяснить возникновение приливов, а также разнообразие тяжести и частоты симптомов, поскольку они не коррелируют с уровнями половых гормонов. Кроме того, несмотря на низкий уровень эстроге-

нов в постменопаузе, есть женщины с симптомами, а есть с их отсутствием. В основном обсуждается нарушение процессов терморегуляции в гипоталамусе в связи с дефицитом эстрогенов, что приводит к сужению терморегуляторной зоны и увеличению ее чувствительности к небольшим изменениям в температуре тела. Другие возможные теории включают серотонинергические, норадреналиновые и вегетативные системы, но их роль мало изучена [2]. Считается, что на фоне дефицита эстрогенов снижается продукция эндорфинов, что приводит к уменьшению концентрации серотонина в мозге и увеличению числа серотониновых рецепторов, что также сужает термонейтральную зону. Нормализация уровня серотонина способствует расширению терморегуляторной зоны [6]. Соответственно, нарушения серотонинового обмена объясняют и возникновение сопутствующих вегетативных симптомов (депрессия, тревога, нарушения сна).

ЛЕЧЕНИЕ ВАЗОМОТОРНЫХ СИМПТОМОВ В КЛИМАКТЕРИИ

Тесная взаимосвязь вегетативных симптомов (приливы, потливость, нарушения сна, тревога, депрессия) и общность их патогенеза диктует необходимость выбора терапии, способной устранить все вышеуказанные жалобы для сохранения качества жизни женщины в перименопаузе. «Золотой стандарт» – менопаузальная гормональная терапия (МГТ) [1]. Помимо эффективного купирования приливов жара, применение эстрогенов способствует увеличению синтеза серотонина и активности норадреналина в мозге, возможно, за счет уменьшения обратного захвата и деградации в связи с ингибированием ферментов моноаминоксидазы и катехол-О-метилтрансферазы, а также up-регуляции рецепторов 5-гидрокситриптамина-1 и down-регуляции рецепторов 5-гидрокситриптамина-2, тем самым устраняя весь кластер вегетативных симптомов климактерии.

Однако есть женщины с противопоказаниями к назначению эстрогенов, не желающие использовать гормональную терапию (гормонофобы), или пациентки с закрытым окном терапевтических возможностей, когда поздний старт МГТ несет серьезные риски. Особое значение имеет выбор терапии климактерических жалоб у пациенток, перенесших рак молочной железы или гинекологический рак, когда хирургическая менопауза и назначение тамоксифена или ингибиторов ароматазы усугубляют частоту и тяжесть вазомоторных жалоб. Помочь пациенткам этой группы можно при помощи альтернативных негормональных средств, эффективность и безопасность которых обсуждается в данном обзоре литературы.

Считается, что 50–80% женщин используют как раз альтернативную терапию, а не гормональную. При этом от 50 до 75% женщин жалуются на недостаточное количество информации об эффективных негормональных методах коррекции вазомоторных симптомов [3]. При выборе альтернативной терапии также следует учитывать возможность воздействия на всю палитру климактерических жалоб, а не на каждый вегетативный симптом по отдельности.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ ВАЗОМОТОРНЫХ СИМПТОМОВ В КЛИМАКТЕРИИ: ВОПРОСЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Большинство исследований по альтернативным средствам ограничены значительным эффектом плацебо (от 20 до 60%), который часто равен эффективности оцениваемого лекарства; большей однородностью участников и небольшими размерами выборки; отсутствием проведенных инструментов оценки эффективности и четкой регистрации побочных эффектов [3, 9].

Поведенческая терапия

Обычная поведенческая терапия (снижение комнатной температуры, использование портативных вентиляторов, многослойность одежды, позволяющая быстро приспособиться к окружающим условиям), избегание триггеров приливов (острая пища, кофеин, стресс) могут снизить число приливов, особенно у женщин с легким климактерическим синдромом [11], однако уровень доказательности этих мер остается крайне низким (Level V) [3]. Также по результатам Кокрановского обзора выявлена противоречивость и недостаточность клинических данных для формирования убедительных выводов [12]. Однако, по мнению Северо-Американской ассоциации по менопаузе, когнитивная поведенческая терапия и применение гипноза достоверно способствуют снижению частоты приливов жара (Level I), при этом позитивное влияние на эмоционально-поведенческие симптомы хорошо изучено [3].

Физические нагрузки и коррекция массы тела

Положительное влияние физических нагрузок, в т. ч. занятия йогой, на частоту приливов доказано не было (Level I) [3]. При этом регулярные умеренные физические нагрузки улучшают качество жизни, когнитивные функции и снижают смертность [13]. Использование акупунктуры и дыхательная гимнастика также демонстрируют разрозненные и неоднозначные данные [11].

Представляет интерес влияние снижения массы тела на частоту приливов. По данным the Women's Health Initiative Dietary Modification trial (n = 17 473), было показано, что снижение массы тела на 10% способствует уменьшению числа приливов жара [14]. Схожий эффект был получен в the Women's Healthy Eating and Living study и в исследовании Huang [15, 16]. Таким образом, коррекция массы тела может способствовать уменьшению числа или полному исчезновению приливов жара (Level II) [3, 11].

Фитопрепараты

В данной статье не будут подробно обсуждаться фитоэстрогены и препараты на основе трав. Согласно заключению Глобального консенсуса Международной ассоциации по менопаузе, эффективность фитоэстрогенов (препараты цимицифуги, сои, красного клевера), по данным рандомизированных исследований, не превышает плацебо. Кроме того, остаются вопросы по безопасности приема некоторых трав: стимуляция ткани молочной железы и эндометрия аналогично эстрогенам, гепатотоксичность. Поэтому

препараты на основе трав не рекомендуются для лечения приливов и других климактерических жалоб [11, 17]. Также, по мнению The Comité de l'Évolution des Pratiques en Oncologie (Комитет по развитию практики в онкологии, CEPO), применение фитопрепаратов недопустимо у пациенток, перенесших рак молочной железы [18].

Альтернативная негормональная терапия с эффективностью, превосходящей плацебо

Среди средств альтернативной группы наиболее изучены ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), габапентин и прегабалин, чья эффективность превосходит таковую у плацебо. Кроме того, появляются новые препараты, основной точкой приложения которых является снижение гиперактивности KNDy-нейронов как основной причины приливов жара.

ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА

Эффективность СИОЗС/СИОЗСН при депрессии и нарушениях сна хорошо известна. Изучение влияния препаратов этой группы на приливы жара началось в конце 1990-х гг. [19–21]. Первое рандомизированное исследование продемонстрировало значимое снижение числа приливов жара через 5 нед. применения пароксетина. Среднее количество приливов в день снизилось на 62,2 и 64,6% на фоне приема низкой и высокой дозы пароксетина соответственно в сравнении с 37,8% на фоне плацебо ($p = 0,007$ для низкой дозы пароксетина и $p = 0,03$ для высокой дозы пароксетина) [22].

Первое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по эффективности СИОЗС у женщин, перенесших гинекологический рак и имевших противопоказания к приему гормональной терапии, доказало эффективность низкой дозы пароксетина 7,5 мг в купировании приливов жара. Кроме того, через 16 нед. терапии отмечено снижение числа ночных пробуждений на 54% в группе пароксетина и 43% в группе плацебо ($p = 0,0001$), продолжительность сна увеличилась на 35 и 23 мин соответственно ($p = 0,0102$) [23]. В 1998 г. была успешно завершена третья фаза клинических испытаний применения венлафаксина у пациенток, перенесших рак молочной железы [24].

В дальнейшем были накоплены доказательные данные о препаратах группы СИОЗС/СИОЗСН как эффективной методике лечения приливов у женщин, отказавшихся от приема МГТ или имеющих противопоказания к ней, при этом не отмечались такие побочные эффекты, как снижение либидо и прибавка массы тела. Низкая доза пароксетина 7,5 мг/сут была одобрена Food and Drug Administration (FDA) в качестве негормональной коррекции приливов жара, хотя исследования по другим препаратам группы также многочисленны [25].

В метаанализе 11 рандомизированных исследований с участием 2 069 женщин было показано превосходство различных СИОЗС/СИОЗСН в снижении числа умеренных и тяжелых приливов через 8 нед. лечения в сравнении с

плацебо. Частота побочных эффектов была сравнима с таковой в группе плацебо [26].

В исследовании C.L. Loprinzi назначались разные дозы венлафаксина (37,5, 75 и 150 мг) в сравнении с плацебо, наблюдалась 191 пациентка. Снижение частоты приливов составило, соответственно, 30% для дозы 37,5 мг (95% CI 22–53; $p < 0,001$), 46% для дозы 75 мг (95% CI 36–63; $p < 0,001$) и 58% для дозы 150 мг (95% CI 42–67; $p < 0,001$) в сравнении с 19% в группе плацебо (95% CI 14–28), снижение степени тяжести приливов составило 37–61% для основных групп в сравнении с 27% в группе плацебо ($p < 0,001$). При этом достоверно улучшилось качество жизни женщин, что не всегда достигалось в исследованиях с другими СИОЗС [27].

В исследованиях J.S. Carpenter использовались низкие дозы венлафаксина (37,5 и 75 мг в течение 12 нед.). Согласно показателям кожного монитора отмечено снижение на 1,7 прилива в день на фоне дозы 37,5 мг (на 42% по данным дневников самоконтроля, $p < 0,001$) и на 1,4 на фоне 75 мг (25%, $p = 0,0001$), в группе плацебо достоверных изменений не было [28].

В дальнейших исследованиях было подтверждено снижение частоты (от 25 до 69%) и тяжести (от 27 до 61%) приливов жара на фоне применения пароксетина 20 мг, венлафаксина 75 мг, десвенлафаксина 50–100 мг, циталопрама 10–20 мг и эсциталопрама 20 мг [3, 8, 29]. Наибольшую эффективность в купировании приливов жара продемонстрировали пароксетин и венлафаксин, малоэффективны сертралин и флуоксетин. Эффект развивался достаточно быстро, в течение двух недель. Нормализация сна, улучшение настроения и снижение тревожности также приветствуются, т. к. в целом повышают качество жизни [9, 11, 30].

По данным анализа трех рандомизированных исследований Menopause Strategies: Finding Lasting Answers for Symptoms and Health (MsFLASH) с участием 899 женщин в постменопаузе, имеющих в среднем 14 вазомоторных симптомов в неделю, применение 0,5 мг эстрадиола, 75 мг венлафаксина и 10–20 мг эсциталопрама было эффективнее плацебо при сравнимой успешности (48, 49 и 54% соответственно). При этом сексуальное желание лучше восстанавливалось в группе эстрадиола, но венлафаксин был успешнее в лечении аноргазмии, боли и сухости во влагалище. Кроме того, во всех группах отмечено положительно влияние на качество и продолжительность сна [31].

При дальнейшем анализе пяти рандомизированных клинических исследований и трех дополнительных (оценка девяти различных вмешательств) с участием более 1 300 женщин в рамках проекта MsFLASH были сделаны следующие выводы: серотонинергические препараты и низкие дозы эстрадиола для перорального применения снижают среднюю частоту приливов в день на 50–60% в течение 8 нед. наблюдения и превосходят плацебо, эффективность которого составила около 30%. Для эсциталопрама и плацебо средняя разница в снижении частоты приливов составила 1,41 прилива в день ($p < 0,001$), для венлафаксина и плацебо – 1,8 ($p < 0,005$), для эстрадиола по сравнению с плацебо – 2,3 ($p < 0,001$) прилива в день. Таким образом,

венлафаксин (75 мг в день в течение 8 нед.) снижал частоту приливов сравнимо с пероральным эстрадиолом в дозе 0,5 мг – более 50% в сравнении с плацебо; улучшал симптомы бессонницы и качество сна по сравнению с плацебо. В свою очередь, коррекция приливов и нарушений сна значимо повышала качество жизни согласно опроснику MenQOL. При этом не отмечено изменений сексуальной функции на фоне различных видов лечения, хотя венлафаксин уменьшал сексуальную боль [32].

Сегодня СИОЗС/СИОЗСН рекомендованы к применению с целью купирования вазомоторных симптомов при невозможности применения МГТ Американским обществом клинических эндокринологов, Северо-Американской ассоциацией по менопаузе, Международной ассоциацией по менопаузе [3, 17, 33], упоминаются в отечественных клинических рекомендациях [1]. Кроме того, доказанная эффективность в лечении депрессии делает эту группу препаратов вариантом выбора у женщин с вегетативными симптомами менопаузы, отвечая запросам по всем направлениям, например, достоверное снижение уровня стресса на фоне приема венлафаксина в сравнении с плацебо [33, 34].

Метаанализ 18 исследований по альтернативной терапии приливов жара с участием 5 178 пациенток, перенесших рак молочной железы, продемонстрировал наибольшее число участников именно в группе венлафаксина, подтверждавшее его эффективность в медицине климактерия, при этом показан наилучший профиль соотношения «риск – польза» в сравнении с другими средствами [35]. Кстати, в Великобритании, согласно опросу 665 пациенток с раком молочной железы в анамнезе и 185 практикующих врачей, самыми назначаемыми лекарственными препаратами альтернативной коррекции климактерических жалоб были средства из группы СИОЗС, среди которых наиболее часто и успешно выписывался венлафаксин (76,9% врачей) по сравнению с другими представителями группы, хотя в целом терапию приливов получали не более 25% женщин [36].

Среди побочных эффектов применения препаратов группы СИОЗС/СИОЗСН обсуждаются изменения настроения, сухость во рту, сонливость, головокружение и серотониновый синдром (судороги, гиперрефлексия, агитация, лихорадка выше 38 °С), обычно требующие простой отмены препарата. Побочные эффекты обычно наблюдаются при применении более высоких доз, однако в коррекции вазомоторных жалоб эффективны низкие дозы, что повышает комплаентность пациенток за счет благоприятного профиля побочных эффектов [11]. Противопоказания к применению данных групп препаратов включают имеющийся нейрореплетический синдром, серотониновый синдром в анамнезе и сопутствующий прием ингибиторов МАО. С осторожностью следует сочетать у пациенток с раком молочной железы с приемом тамоксифена за счет ингибирования цитохрома CYP2D6, особенно пароксетин и флуоксетин [3, 33], при этом венлафаксин практически не оказывает влияние на данный цитохром [35].

К сожалению, в настоящее время не выработаны рекомендации по длительности применения СИОЗС/СИОЗСН, поскольку длительность исследований составляла от 8 до

24 нед. Данные о рецидиве вазомоторных симптомов через 2–3 года непрерывного применения отсутствуют [3].

КОМБИНАЦИЯ СЕЛЕКТИВНОГО МОДУЛЯТОРА ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ (SERM) БАЗЕДОФОКСИФЕНА И КОНЬЮГИРОВАННЫХ ЭКВИН-ЭСТРОГЕНОВ

Базедофоксифен – препарат из группы селективных модуляторов рецепторов к эстрогенам (SERM) с доказанной эффективностью в профилактике и лечении постменопаузального остеопороза. В настоящее время доступен в комбинации с конъюгированными эквин-эстрогенами под названием «тканеселективный комплекс» (TSEC). В нашей стране пока недоступен. Сами по себе представители семейства SERM, наряду с положительным эффектом на костную ткань, не влияя на эндометрий и на риск рака молочной железы (по данным исследований на животных, клинические исследования ограничены), но при этом могут вызывать приливы. Комбинация TSEC снижает выраженность вазомоторных симптомов, устраняет сухость во влагалище в сравнении с монотерапией SERM при сравнимом тромботическом риске и отсутствии риска гиперплазии эндометрия [37, 38].

ГАБАПЕНТИН

Это антиэпилептический препарат, который обычно применяется при диабетической нейропатии и постгерпетической невралгии. В 12-недельном исследовании с участием 54 женщин отмечено снижение частоты приливов на 45% при приеме габапентина в дозе 900 мг/сут в сравнении с 20% на фоне плацебо ($p = 0,02$) [39]. Эффективность очень высоких доз габапентина (2 400 мг/сут) была сравнима с таковой у эквин-эстрогенов в дозе 0,625 мг/сут [40]. В рандомизированном исследовании N. Saadati также была подтверждена успешность 900 мг/сут габапентина в купировании приливов в сравнении с плацебо [41].

По результатам рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с участием 600 женщин с семью и более тяжелыми приливами в день на протяжении не менее 6 мес. применение габапентина в дозе 1 800 мг/сут было эффективнее плацебо в отношении купирования вазомоторных жалоб и нормализации сна, хотя частота побочных эффектов была выше, чем в группе плацебо [42].

Наиболее частыми побочными эффектами были сонливость и головокружение, часть пациенток отказалась от продолжения приема препарата именно по этой причине. По данным других исследований, эффективность габапентина составила 45–51% [35]. Он может быть препаратом выбора у пациенток с нарушениями сна и ночными приливами и потливостью, прием одной дозы перед сном позволит снизить частоту побочных эффектов [3].

В последние годы все чаще обсуждается персонализация ведения пациентов. Так, в коротком 4-недельном исследовании с участием 66 женщин 56 пациенток высказали свои предпочтения о применяемой терапии: 68% предпочли венлафаксин, а 32% – габапентин [43].

КЛОНИДИН

Клонидин в дозировке 100–150 мкг/сут снижает число приливов жара эффективнее плацебо, однако побочные эффекты, такие как тошнота, усталость, сухость во рту, запоры, сонливость и бессонница, развиваются практически у каждой второй женщины, что ограничивает его применение [44].

АНТАГОНИСТ РЕЦЕПТОРА НЕЙРОКИНИНА-3

В последние годы ведущая роль в генезе приливов жара отдается гиперактивации группы нейронов, вырабатывающих кинспептин, нейрокинин и динорфин (KNDу-нейроны) аркуатного ядра гипоталамуса, которые являются основным «дирижером» пульсативной активности гонадолиберина и гонадотропинов соответственно, регуляции женской репродуктивной системы и обратной регуляции уровня эстрогенов, а также имеют тесную связь с центром терморегуляции [45]. Назначение нейрокинина В в эксперименте женщинам в перименопаузе способствовало возникновению приливов жара, аналогичных симптомам у женщин в климактерии [46]. По данным популяционного исследования J.K. Prague, вариации гена рецептора к нейрокинину-3 могут быть объяснением различий в интенсивности и частоте приливов жара у женщин в постменопаузе [47].

С 2016 г. продолжают исследования по изучению перорального антагониста рецептора нейрокинина-3 в коррекции приливов жара. По данным рандомизированного плацебо-контролируемого исследования J.K. Prague, уже на 3-й день приема отмечено снижение частоты приливов на 72% от исходного уровня (95% CI от -81,3 до -63,3%, $p < 0,0001$) и степени тяжести на 38% (95% CI от -46,1 до -29,1%, $p < 0,0001$), при этом закономерно улучшилось качество сна. Эффект сохранился в течение 4 нед. терапии, при этом зарегистрировано улучшение показателей качества жизни по данным психосоциальных и физических доменов шкалы MenQoL [48]. В плацебо-контролируемом исследова-

нии Н. Дерурере назначение перорального антагониста рецептора нейрокинина-3 в течение 12 нед. привело к снижению частоты приливов жара на 93% в сравнении с 46% в группе плацебо, их степени тяжести, улучшению качества сна на фоне хорошей переносимости препарата [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Общность патогенеза приливов жара и симптомов вегетативной дисфункции с преобладанием тревожно-депрессивных симптомов у женщин в перименопаузе (дефицит эстрогенов, дисбаланс серотонинергических и норадренергических систем) диктует необходимость комплексного междисциплинарного подхода к ведению данной группы пациенток. Не следует концентрироваться на ведущем симптоме пациентки, целесообразно тщательно собрать жалобы и анамнез женщины, выявить скрытые проблемы. Владение знаниями о тесной взаимосвязи вазомоторных и эмоционально-поведенческих симптомов у женщин в перименопаузе позволяет выбрать наиболее эффективную терапию, мишенями для которой станет весь комплекс климактерических симптомов, а не каждый по отдельности, чтобы избежать полипрагмазии.

Альтернативная негормональная терапия, в частности СИОЗС/СИОЗСН, по праву может считаться одним из грамотных подходов в ведении пациенток в климактерии, учитывая накопленные научные доказательные данные не только о влиянии на качество сна, настроение и самооценку, но и непосредственно на приливы жара. Одним из препаратов выбора может заслуженно считаться венлафаксин, достоверно снижающий частоту и степень тяжести приливов жара, депрессивных симптомов, нормализующий параметры и качество сна, сексуальную функцию и в целом качество жизни пациенток в особый для них период при благоприятном профиле побочных эффектов. 

Поступила / Received 02.11.2020

Поступила после рецензирования / Revised 07.12.2020

Принята в печать / Accepted 08.12.2020

Список литературы / References

1. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Юренина С.В., Ермакова Е.И., Чернуха Г.Е., Якушевская О.В. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. 2016. 49 с. Режим доступа: https://www.ulsu.ru/media/uploads/nina-baryatyuk%40mail.ru/2017/11/02/%D0%9C%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D0%BF%D0%B0%D1%83%D0%B7%D0%B0%20%D0%B8%20%D0%9A%D0%A1%20%D1%83%D0%B6%D0%B5%D0%BD%D1%89%D0%B8%D0%BD_dhJQ8WW.pdf.
2. Sukhikh G.T., Smetnik V.P., Yureneva S.V., Ermakova E.I., Chernukha G.E., Yakushevskaya O.V. Menopause and climacteric condition in women. Clinical guidelines. 2016. 49 p. (In Russ.) Available at: https://www.ulsu.ru/media/uploads/nina-baryatyuk%40mail.ru/2017/11/02/%D0%9C%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D0%BF%D0%B0%D1%83%D0%B7%D0%B0%20%D0%B8%20%D0%9A%D0%A1%20%D1%83%D0%B6%D0%B5%D0%BD%D1%89%D0%B8%D0%BD_dhJQ8WW.pdf.
3. Tella S.H., Gallagher G.H. Efficacy of desvenlafaxine succinate for menopausal hot flashes. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(16):2407–2418. doi: 10.1517/14656566.2014.964641.
4. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2015;22(11):1155–1174. doi: 10.1097/GME.0000000000000546.
5. Avis N.E., Crawford S.L., Greendale G., Bromberger J.T., Everson-Rose S.A., Gold E.B. et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):531–539. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.8063.
6. Gold E.B., Colvin A., Avis N., Bromberger J., Greendale G.A., Powell L. et al. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition. *Am J Public Health*. 2006;96(7):1226–1235. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.8063.
7. Krause M.S., Nakajima S.T. Hormonal and nonhormonal treatment of vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015;42(1):163–179. doi: 10.1016/j.ogc.2014.09.008.
8. Kravitz H.M., Joffe H. Sleep during the perimenopause: a SWAN story. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011;38(3):567–568. doi: 10.1016/j.ogc.2011.06.002.
9. Handley A.P., Williams M. The efficacy and tolerability of SSRI/SNRI in the treatment of vasomotor symptoms in menopausal women: a systematic review. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2015;27(1):54–61. doi: 10.1002/2327-6924.12137.
10. McGarry K., Geary M., Gopinath V. Beyond estrogens: treatment options for hot flashes. *Clin Ther*. 2018;40(10):1778–1786. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.08.010.
11. Hall M.H., Okun M.L., Sowers M., Matthews K.A., Kravitz H.M., Hardin K. et al. Sleep is associated with the metabolic syndrome in a multi-ethnic cohort of midlife women: the SWAN Sleep Study. *Sleep*. 2012;35(6):783–790. doi: 10.5665/sleep.1874.
12. Pinkerton J.V., Santen R.J. Managing vasomotor symptoms in women after cancer. *Climacteric*. 2019;22(6):544–552. doi: 10.1080/13697137.2019.1600501.
13. Daley A., Stokes-Lampard H., Thomas A., Macarthur C. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(11):CD006108. doi: 10.1002/14651858.CD006108.pub4.

13. Anderson D, Seib C. Does exercise alleviate menopausal symptoms in women? *Maturitas*. 2015;80(1):1–2. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.10.011.
14. Kroenke C.H., Caan B.J., Stefanick M.L., Anderson G., Brzyski R., Johnson K.C. et al. Effects of a dietary intervention and weight change on vasomotor symptoms in the Women's Health Initiative. *Menopause*. 2012;19(9):980–988. doi: 10.1097/gme.0b013e31824f606e.
15. Caan B.J., Emond J.A., Su H.I., Patterson R.E., Flatt S.W., Gold E.B. et al. Effect of postdiagnosis weight change on hot flash status among early-stage breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2012;30(13):1492–1497. doi: 10.1200/JCO.2011.36.8597.
16. Huang A.J., Subak L.L., Wing R., West D.S., Hernandez A.L., Macer J., Grady D. Program to Reduce Incontinence by Diet and Exercise Investigators. An intensive behavioral weight loss intervention and hot flushes in women. *Arch Intern Med*. 2010;170(13):1161–1167. doi: 10.1001/archinternmed.2010.162.
17. Baber R.J., Panay N., Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.
18. L'Espérance S., Frenette S., Dionne A., Dionne J.Y. Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). Pharmacological and non-hormonal treatment of hot flashes in breast cancer survivors: CEPO review and recommendations. *Support Care Cancer*. 2013;21(5):1461–1474. doi: 10.1007/s00520-013-1732-8.
19. Loprinzi C.L., Pisansky T.M., Fonseca R., Sloan J.A., Zahasky K.M., Quella S.K. et al. Pilot evaluation of venlafaxine hydrochloride for the therapy of hot flashes in cancer survivors. *J Clin Oncol*. 1998;16(7):2377–2381. doi: 10.1200/JCO.1998.16.7.2377.
20. Loprinzi C.L., Sloan J.A., Perez E.A., Quella S.K., Stella P.J., Mailliard J.A. et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol*. 2002;20(6):1578–1583. doi: 10.1200/JCO.2002.20.6.1578.
21. Stearns V., Isaacs C., Rowland J., Crawford J., Ellis M.J., Kramer R. et al. A pilot trial assessing the efficacy of paroxetine hydrochloride (Paxil) in controlling hot flashes in breast cancer survivors. *Ann Oncol*. 2000;11(1):17–22. doi: 10.1023/a:1008382706068.
22. Stearns V., Beebe K.L., Iyengar M., Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289(21):2827–2834. doi: 10.1001/jama.289.21.2827.
23. Capriglione S., Plotti F., Montero R., Luvero D., Lopez S., Scaletta G. et al. Role of paroxetine in the management of hot flashes in gynecological cancer survivors: Results of the first randomized single-center controlled trial. *Gynecol Oncol*. 2016;143(3):584–588. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.10.006.
24. O'Connell M.J. Phase III randomized study of venlafaxine for hot flashes in women with prior breast cancer. *Physician Data Query*. 1998.
25. Pollack A. F.D.A. Approves a Drug for Hot Flashes. *The New York Times*. 2013. Available at: <https://www.nytimes.com/2013/06/29/business/fda-approves-a-drug-for-hot-flashes.html>.
26. Shams T., Firwana B., Habib F., Ashahrani A., Alnouch B., Murad M.H., Ferwana M. SSRIs for hot flashes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Gen Intern Med*. 2014;29(1):204–213. doi: 10.1007/s11606-013-2535-9.
27. Loprinzi C.L., Kugler J.W., Sloan J.A., Mailliard J.A., LaVasseur B.I., Barton D.L. et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2000;356(9247):2059–2063. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03403-6.
28. Carpenter J.S., Storniolo A.M., Johns S., Monahan P.O., Azzouz F., Elam J.L. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trials of venlafaxine for hot flashes after breast cancer. *Oncologist*. 2007;12(1):124–135. doi: 10.1634/theoncologist.12-1-124.
29. Nelson H.D., Vesco K.K., Haney E., Fu R., Nedrow A., Miller J. et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006;295(17):2057–2071. doi: 10.1001/jama.295.17.2057.
30. Davari-Tanha F., Soleymani-Farsani M., Asadi M., Shariat M., Shirazi M., Hadizadeh H. Comparison of citalopram and venlafaxine's role in treating sleep disturbances in menopausal women, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(5):1007–1013. doi: 10.1007/s00404-015-3900-1.
31. Guthrie K.A., LaCroix A.Z., Ensrud K.E., Joffe H., Newton K.M., Reed S.D. et al. Pooled analysis of six pharmacologic and nonpharmacologic interventions for vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol*. 2015;126(2):413–422. doi: 10.1097/AOG.0000000000000927.
32. Reed S.D., La Croix A.Z., Anderson G.L., Ensrud K.E., Caan B., Carpenter J.S. et al. Lights on MsFLASH: a review of contributions. *Menopause*. 2020;27(4):473–484. doi: 10.1097/GME.0000000000001461.
33. Cobin R.H., Goodman N.F. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on Menopause-2017 Update. *Endocr Pract*. 2017;23(7):869–880. doi: 10.4158/EP171828.PS.
34. Kornstein S.D., Pedersen P.D., Holland P.J., Nemeroff C.B., Rothschild A.J., Thase M.H. et al. Influence of Sex and Menopausal Status on Response, Remission, and Recurrence in Patients With Recurrent Major Depressive Disorder Treated With Venlafaxine Extended Release or Fluoxetine. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(1):62–68. doi: 10.4088/JCP.12m07841.
35. Li T., Yang J., Lv Y., Yin F., Xu L., Liu H. et al. Quantitative comparison of drug efficacy in treating hot flashes in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;173(3):511–520. doi: 10.1007/s10549-018-5029-y.
36. Fenlon D., Morgan A., Khambaita P., Mistry P., Dunn J., Ah-See M.L. et al. Management of hot flushes in UK breast cancer patients: clinician and patient perspectives. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2017;38(4):276–283. doi: 10.1080/0167482X.2017.1350163.
37. Sharifi M., Lewiecki E.M. Conjugated estrogens combined with bazedoxifene: the first approved tissue selective estrogen complex therapy. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014;7(3):281–291. doi: 10.1586/17512433.2014.893819.
38. Mitalak B.H., Cohen F.J. Selective estrogen receptor modulators: a look ahead. *Drugs*. 1999;57(5):653–663. doi: 10.2165/00003495-199957050-00001.
39. Butt D.A., Lock M., Lewis J.E., Ross S., Moineddin R. Gabapentin for the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause*. 2008;15(2):310–318. doi: 10.1097/gme.0b013e3180dca175.
40. Reddy S.Y., Warner H., Guttuso T. Jr., Messing S., DiGrazio W., Thornburg L., Guzik D.S. Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flashes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2006;108(1):41–48. doi: 10.1097/01.AOG.000022383.43913.ed.
41. Saadati N., Mohammadjafari R., Natanj S., Abedi P. The effect of gabapentin on intensity and duration of hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Glob J Health Sci*. 2013;5(6):126–130. doi: 10.5539/gjhs.v5n6p126.
42. Pinkerton J.V., Kagan R., Portman D., Sathyanarayana R., Sweeney M. Phase 3 randomized controlled study of gastroretentive gabapentin for the treatment of moderate-to-severe hot flashes in menopause. *Menopause*. 2014;21(6):567–573. doi: 10.1097/GME.0b013e3182a7c073.
43. Bordeleau L., Pritchard K.I., Loprinzi C.L., Ennis M., Jugovic O., Warr D. et al. Multicenter, randomized, cross-over clinical trial of venlafaxine versus gabapentin for the management of hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2010;28(35):5147–5152. doi: 10.1200/JCO.2010.29.9230.
44. Woyka J. Consensus statement for non-hormonal-based treatments for menopausal symptoms. *Post Reproductive Health*. 2017;23(2):71–75. doi: 10.1177/2053369117711646.
45. Szeliga A., Czyzyk A., Podfigurna A., Genazzani A.R., Genazzani A.D., Meczekalski B. The role of kisspeptin/neurokinin B/dynorphin neurons in pathomechanism of vasomotor symptoms in postmenopausal women: from physiology to potential therapeutic applications. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(11):913–919. doi: 10.1080/09513590.2018.1480711.
46. Jayasena C.N., Comninou A.N., Stefanopoulou E., Buckley A., Narayanaswamy S., Izzi-Engbeaya C. et al. Neurokinin B administration induces hot flashes in women. *Sci Rep*. 2015;5:8466. doi: 10.1038/srep08466.
47. Prague J.K., Roberts R.E., Comninou A.N., Clarke S., Jayasena C.N., Nash Z. et al. Neurokinin 3 receptor antagonism as a novel treatment for menopausal hot flashes: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10081):1809–1820. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30823-1.
48. Prague J.K., Roberts R.E., Comninou A.N., Clarke S., Jayasena C.N., Mohideen P. et al. Neurokinin 3 receptor antagonism rapidly improves vasomotor symptoms with sustained duration of action. *Menopause*. 2018;25(8):862–869. doi: 10.1097/GME.0000000000001090.
49. Depypere H., Timmerman D., Donders G., Sieprath P., Ramael S., Combalbert J. et al. Treatment of Menopausal Vasomotor Symptoms With Fezolinetant, a Neurokinin 3 Receptor Antagonist: A Phase 2a Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(12):5893–5905. doi: 10.1210/je.2019-00677.

Информация об авторах:

Касян Виктория Николаевна, к.м.н., доцент кафедры репродуктивной медицины и хирургии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: victoria.kasyan@gmail.com

Адамян Лейла Вагоевна, академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель отделения оперативной гинекологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии факультета послипломного образования, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: adamyaneila@gmail.com

Information about the authors:

Victoria N. Kasyan, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Reproductive Medicine and Surgery, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: victoria.kasyan@gmail.com

Leila V. Adamyan, Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Science, Head of Department of Gynecological Surgery, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Head of Department of Reproductive Medicine and Surgery, Faculty of Postgraduate Education, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: adamyaneila@gmail.com

Остеопороз у женщин в менопаузе/постменопаузе: что делать?

Е.В. Кульчавеня^{1,2,3✉}, ORCID: 0000-0001-8062-7775, e-mail: urotub@yandex.ru

Л.С. Трейвиш³, ORCID: 0000-0002-5435-2955, e-mail: ms.lubov_tr@mail.ru

В.В. Прокудина³, ORCID: 0000-0001-7210-8764, e-mail: pvasilina_83@mail.ru

¹ Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза; 630040, Россия, Новосибирск, Охотская улица, д. 81а

² Новосибирский государственный медицинский университет; 630099, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

³ Медицинский центр «Авиценна»; 630099, Россия, Новосибирск, проспект Дмитрова, д. 7

Резюме

Проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по проблеме остеопороза, описаны принципы подхода к диагностике и лечению этого заболевания.

Вероятность перелома позвонка должна предполагаться, если в анамнезе имеется потеря роста на 4 см и более, появившийся кифоз у пациентов, получавших длительную терапию глюкокортикоидами, при минеральной плотности костной ткани (МПК) менее 2,5 балла.

В лечении больных остеопорозом на начальном этапе стараются ограничиться немедикаментозными мерами, советуя изменить образ жизни и диету, повысить поступление с пищей витамина D и кальция, оптимизировать физические нагрузки. Однако основное место в профилактике и лечении остеопороза у женщин в постменопаузе занимает медикаментозная терапия, с помощью которой риск переломов может быть снижен на 70%: бисфосфонаты, препараты, полученные из паратироидного гормона, деносумаб и селективные модуляторы рецептора эстрогена. Начинать терапию в большинстве случаев целесообразно с пероральных бисфосфонатов. Они являются мощными ингибиторами резорбции костей и действуют путем уменьшения активности остеокластов и увеличения их апоптоза. В 2020 г. закончился срок патентной защиты основных оригинальных бисфосфонатов и появились дженерики российского производства: Резовива (ибандроновая кислота 3 мг для внутривенного введения 1 раз в 3 мес.) и Остеостатикс (золедроновая кислота 5 мг 100 мл раствора для внутривенного капельного введения 1 раз в год). После 3–5 лет лечения бисфосфонатом лечение следует пересмотреть. Риск повторного перелома необходимо повторно оценить после возникновения травмы. Риск новых переломов увеличивается у пациентов, прекращающих лечение. Результаты исследований позволили рекомендовать ибандронат как препарат первой линии у женщин с постменопаузальным остеопорозом. Исследования по сравнению периодического внутривенного введения ибандроната с ежедневным пероральным лечением у женщин с постменопаузальным остеопорозом позволили рекомендовать внутривенное введение ибандроната в дозе 3 мг каждые 3 мес. как предпочтительную терапию.

Ключевые слова: остеопороз, постменопауза, менопауза, бисфосфонаты, ибандронат, ибандроновая кислота

Для цитирования: Кульчавеня Е.В., Трейвиш Л.С., Прокудина В.В. Остеопороз у женщин в менопаузе/постменопаузе: что делать? *Медицинский совет.* 2020;(21):200–209. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-200-209.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Osteoporosis in women in menopause/postmenopause: what to do?

Ekaterina V. Kulchavenya^{1,2,3✉}, ORCID: 0000-0001-8062-7775, e-mail: urotub@yandex.ru

Lyubov S. Treyvish³, ORCID: 0000-0002-5435-2955, e-mail: ms.lubov_tr@mail.ru

Vasilina V. Prokudina³, ORCID: 0000-0001-7210-8764, e-mail: pvasilina_83@mail.ru

¹ Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis; 81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040, Russia

² Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630099, Russia

³ "Avicenna" Medical Center; 7, Dmitrov Ave., Novosibirsk, 630099, Russia

Abstract

An analytical review of domestic and foreign literature on the problem of osteoporosis was performed, and the principles of the approach to diagnosis and treatment of this disease are described.

The probability of vertebral fracture should be assumed if there is a history of growth loss of 4 cm or more, the appearance of kyphosis in patients who received long-term therapy with glucocorticoids, with bone mineral density (BMD) less than 2.5 points. In the treatment of patients with osteoporosis at the initial stage there is a tendency to limit oneself to non-drug measures, advising to change lifestyle and diet, to increase intake of vitamin D and calcium with food, to optimize physical activity. However, the main place in the prevention and treatment of osteoporosis in postmenopausal women is occupied by medication therapy, which can reduce the risk of fractures by 70%: bisphosphonates, drugs derived from parathyroid hormone, denosumab and selective estrogen receptor modulators. It is advisable to start therapy with oral bisphosphonates in most cases. They are powerful inhibitors of bone resorption and act by reducing the activity of osteoclasts and increasing their apoptosis. In 2020, the patent protection period of the main original bisphosphonates expired and generics of Russian production appeared: Rezoviva (ibandronic acid 3 mg

for intravenous injection once every 3 months) and Osteostatis (zoledronic acid 5 mg 100 ml solution for intravenous drip once a year). After 3–5 years of bisphosphonate treatment, treatment should be reconsidered. The risk of recurrent fractures should be reassessed after the injury occurs. The risk of new fractures increases in patients who stop treatment. Study results have recommended ibandronate as a first-line drug in women with postmenopausal osteoporosis. Studies comparing intermittent intravenous ibandronate administration with daily oral treatment in women with postmenopausal osteoporosis allowed to recommend intravenous ibandronate at a dose of 3 mg every 3 months as the preferred therapy.

Keywords: osteoporosis, therapy, postmenopause, bisphosphonates, ibandronate

For citation: Kulchavenya E.V., Treyvish L.S., Prokudina V.V. Osteoporosis in women in menopause/postmenopause: what to do? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):200–209. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-200-209.

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), остеопороз определяется как «заболевание, характеризующееся низкой костной массой и ухудшением микроархитектуры костной ткани, ведущим к повышенной хрупкости костей и, как следствие, к увеличению риска переломов». Позже ВОЗ уточнила: «Критерий остеопороза – снижение показателя минеральной плотности костной ткани (МПК) Т до -2,5 и ниже» [1]. Национальный институт здравоохранения США и Международный фонд остеопороза обновили предыдущие определения, заявив, что «остеопороз – это заболевание скелетной системы, характеризующееся пониженной механической выносливостью костей, что увеличивает риск переломов» [2]. Конференция, посвященная проблемам диагностики и лечения остеопороза, предложила свое определение: «Остеопороз – это системное заболевание скелета, характеризующееся низкой плотностью кости и ухудшением микроархитектуры костной ткани с последующим увеличением хрупкости кости и предрасположенности к переломам» [3].

СОЦИАЛЬНОЕ И МЕДИЦИНСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА

Остеопороз имеет большое медицинское и социальное значение. В настоящее время в Российской Федерации остеопорозу подвержены около 14 млн человек, что составляет 10% населения страны, 50% из которых впоследствии становятся инвалидами [4]. Заболеваемость остеопорозом увеличивается с возрастом, поражая около 30% женщин в постменопаузе [5]. Остеопороз – основная причина переломов у людей старше 50 лет [6]. Частота переломов бедра у женщин в возрасте 80 лет достигает 30%, причем в возрасте от 55 до 75 лет у женщин выше риск переломов позвонков, а в более старшем возрасте возрастает вероятность внеverteбральных переломов [7]. Широкая доступность эффективной антиретровирусной терапии превратила вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) из заболевания, ограничивающего жизнь, в состояние с почти нормальной продолжительностью жизни; все большее число женщин, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), достигают возраста менопаузы. Снижение уровня эстрогена в контексте повышенного фонового риска плохого здоровья костей приводит к тому, что ЛЖВ подвергаются большему

риску остеопороза, чем женщины без ВИЧ. Поэтому европейские руководства рекомендуют рутинный скрининг ЛЖВ на остеопороз [8].

По прогнозам ВОЗ, старение населения приведет к росту переломов из-за хрупкости костей с 3,5 млн в 2010 г. до 4,5 млн в 2025 г., что соответствует увеличению на 28%. Остеопороз и последующие переломы связаны с повышенной смертностью [9]. В Швеции количество смертей, причинно связанных с переломом бедра, составляет более 1% всех фатальных случаев, что несколько выше летальности от рака поджелудочной железы и несколько ниже, чем летальность от рака молочной железы [10].

Курение – независимый фактор риска развития остеопороза у женщин в постменопаузе, в то время как физическая активность является защитным фактором для сохранения костной массы. Потребление алкоголя не было значимым для развития остеопороза у женщин в постменопаузе [11].

Низкотравматичные переломы отнимают больше ожидаемой продолжительности здоровой жизни (повышают показатель DALY (Disability Adjusted Life Year – годы жизни с поправкой на инвалидность)), чем любые онкологические заболевания, за исключением рака легких [12]. Смертность в первый год после перелома бедра в некоторых регионах России достигает 45–52%, при этом в течение первого месяца после перелома наблюдается до 20% летальных исходов [13]. Среди выживших пациентов 33% остаются прикованными к постели, у 42% активность ограничена пределами квартиры, только 15% выходят на улицу и лишь у 9% восстанавливается прежний физический уровень [14]. Вероятность перелома у женщин Западной Европы в период менопаузы составляет 40% [15].

ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗА

Диагноз заболевания основан на количественной оценке МПК, которая является основным фактором, определяющим ее прочность; клиническое же значение остеопороза заключается в возникающих переломах. Поскольку множество факторов, не связанных со скелетом, вносят свой вклад в риск переломов¹, диагностика

¹ World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep. 1994;Ser 843:1–129.

остеопороза с использованием измерений МПК является одновременно оценкой фактора риска возникновения перелома.

Остеопороз диагностируют клинически, когда имеет хрупкий перелом или МПК, измеренная с помощью денситометрии костей. Денситометрия определяет уровень стандартного отклонения, которое обозначается как T-балл. T-показатель от -1,0 до -2,5 указывает на остеопению, тогда как T-показатель от +2,5 до -1,0 считается нормальным состоянием костной массы [2]. Таким образом, определение МПК служит как целям диагностики остеопороза, так и для оценки риска возможных переломов.

Вероятность перелома позвоночника должна предполагаться, если в анамнезе имеется потеря роста на 4 см и более, появившийся кифоз, длительная терапия глюкокортикоидами или T-балл МПК менее -2,5. Больная, страдающая постменопаузальным остеопорозом, – это, как правило, пожилая худощавая женщина невысокого роста, со сгорбленной фигурой. В анамнезе нередки типичные переломы: компрессионные переломы тел позвонков, дистального отдела лучевой кости, проксимальных отделов бедренной кости (шейка бедра) и плечевой кости [15]. Возможны и нетипичные переломы – переломы костей лица, черепа, пальцев верхних и нижних конечностей, копчика. Характерной особенностью остеопоротических переломов является развитие их при минимальной травме (происходят спонтанно или при падении с высоты не выше собственного роста человека) [13, 16].

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ

Перелом костей у женщин в менопаузе должен рассматриваться как показание к специфическому лечению. «Порог вмешательства» для женщин без предшествующего перелома может быть установлен на уровне вероятности перелома для конкретного возраста, эквивалентной женщинам с предшествующим переломом хрупкости [17].

В лечении больных остеопорозом на начальном этапе стараются ограничиться немедикаментозными мерами, советуя изменить образ жизни и диету, оптимизировать физические нагрузки. На каждом этапе жизни адекватное потребление с пищей основных питательных веществ для костей, таких как кальций, витамин D и белок, способствует здоровью и тем самым снижает риск остеопороза и переломов в более позднем возрасте [18]. Рекомендуют ежедневное потребление кальция от 800 до 1200 мг и достаточное количество диетического белка, в идеале – за счет молочных продуктов. Женщинам в постменопаузе с повышенным риском переломов необходима суточная доза холекальциферола 800 МЕ. Дополнительное назначение биологически активных добавок кальция уместно, если потребление этого минерала с пищей ниже 800 мг в день, а аптечные формы витамина D назначают пациентам с риском остеопороза и переломов или имеющим лабораторное подтверждение дефицита витамина D.

Следует рекомендовать регулярные упражнения с весовой нагрузкой с учетом потребностей и способностей конкретного пациента [16].

Однако основное место в профилактике и лечении остеопороза у женщин в постменопаузе занимает специфическая таргетная терапия [19], с помощью которой риск переломов у пациентов с остеопорозом может быть снижен на 70% [5].

В 1997 г. Европейский фонд остеопороза и заболеваний костей (The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease, впоследствии Международный фонд остеопороза (The International Osteoporosis Foundation; IOF) впервые опубликовал рекомендации по диагностике и лечению остеопороза; в 2008 и 2013 гг. эти рекомендации были пересмотрены [20–22].

Среди медикаментозных методов лечения в Европе наиболее широко используются ралоксифен, бисфосфонаты (алендронат, ибандронат, ризедронат и золедроновая кислота), препараты, полученные из паратироидного гормона (ПТГ), и деносу-маб. Все они снижают риск перелома позвонков. Было также показано, что некоторые из них снижают риск невертебральных переломов [9, 23].

Селективные модуляторы рецептора эстрогена (SERM) представляют собой нестероидные агенты, которые связываются с рецептором эстрогена и действуют как агонисты или антагонисты эстрогена в зависимости от ткани-мишени. Концепция SERM была вызвана наблюдением, что тамоксифен, который является антагонистом эстрогена в ткани молочной железы, является частичным агонистом костей, снижая скорость потери костной массы у женщин в постменопаузе [24]. Ралоксифен – единственный SERM, доступный для профилактики и лечения постменопаузального остеопороза. Ралоксифен предотвращает потерю костной массы и снижает риск переломов позвонков на 30–50% у женщин в постменопаузе с низкой костной массой и с остеопорозом, имевших и не имевших переломы позвонков в анамнезе [25]. Однако терапия ралоксифеном не привела к значительному уменьшению неопозвоночных переломов.

В лечении больных остеопорозом также применяют пептиды семейства паратироидных гормонов. Как эндогенный гиперпаратиреоз, так и экзогенное введение ПТГ могут привести к пагубным последствиям для скелета, особенно для кортикального слоя кости. Однако периодическое введение ПТГ приводит к увеличению количества и активности остеобластов, что способствует увеличению костной массы и улучшению архитектуры губчатых и кортикальных участков скелета [26].

Критическими молекулами для дифференциации, активации и выживания остеокластов являются активатор рецептора ядерного фактора NFκB (RANK), его лиганд RANKL, член суперсемейства факторов некроза опухоли и остеопротегерин, который действует как рецептор – приманка для RANKL. Были разработаны полные человеческие антитела против RANKL – деносу-маб. Этот препарат с очень высокой аффинностью связывается с RANKL, предотвращая его взаимодействие с рецептором RANK [27].

Начинать медикаментозную терапию в большинстве случаев целесообразно с пероральных бисфосфонатов (алендронат, золендронат, ризедронат и ибандронат). У женщин в период менопаузы при непереносимости пероральных бисфосфонатов (или тем, кому они противопоказаны) внутривенное введение бисфосфонатов или деносумаба является подходящей альтернативой, по показаниям дополненной ралоксифеном или гормональной терапией [9].

Бисфосфонаты являются химически стабильными аналогами пирофосфатных соединений, которые широко встречаются в природе; в медицине их применяют с конца 1960-х гг. Было обнаружено, что бисфосфонаты подавляют кальцификацию и резорбцию кости, причем механизм, лежащий в основе их антиостеокластных эффектов, был определен спустя десятилетия после начала их клинического использования [28]. В настоящее время доступны четыре варианта: алендроновая, ризедроновая, ибандроновая и золендроновая кислоты; эта группа препаратов наиболее широко используется для профилактики и лечения остеопороза. Прием бисфосфонатов способствует уменьшению числа переломов позвонков на 40–70% и переломов бедра – на 40–50% [28].

Бисфосфонаты обладают сильным сродством к апатиту костей как *in vitro*, так и *in vivo*, что является основой их клинического применения. Они являются мощными ингибиторами резорбции костей и действуют путем уменьшения активности остеокластов и увеличения их апоптоза. Активность *in vitro* может колебаться тысячекратно, поэтому клинически применяемые дозы также могут варьироваться. Механизм действия на остеокласты включает ингибирование протонно-вакуолярной аденозинтрифосфатазы (АТФазы) и изменение цитоскелета. В 2020 г. закончился срок патентной защиты основных бисфосфонатов и появились дженерики российского производства: Остеостатикс (золендроновая кислота 5 мг 100 мл раствора для внутривенного капельного введения 1 раз в год) и Резовива (ибандроновая кислота 3 мг для внутривенного введения 1 раз в 3 мес.) – оба препарата выпускает ООО «Фарм-Синтез» [29].

Хотя некоторые авторы при оценке клинической эффективности и безопасности различных бисфосфонатов не нашли статистически значимых различий преимущества какого-либо из препаратов [30], другие утверждают, что ибандроновая кислота и памидроновая кислота, которые относятся к группе азотистых бисфосфонатов 2-го поколения, считаются более эффективными для лечения остеопороза, чем неазотистые бисфосфонаты 1-го поколения [2]. Установлено, что по сравнению с другими бисфосфонатами ибандронат имеет более низкое сродство связывания с минералами и может эффективно доставляться в кортикальную область кости. Именно этим объясняют наибольший прирост МПК в группе ибандроната; именно увеличение МПК объясняет треть (24–37%) его эффективности [31].

После 3–5 лет лечения бисфосфонатом необходимо определиться с дальнейшей тактикой. Многие авторы

рекомендуют выполнить контрольное обследование пациентки, получавшей парентеральную терапию, через 3 года лечения и через 5 лет при пероральном приеме бисфосфонатов [32–34]. Женщины старше 65 лет с предшествующим хрупким переломом могут продолжать однажды подобранную терапию без пересмотра. Риск перелома следует повторно оценить после нового перелома независимо от того, когда он произошел [24]. Риск новых невертебральных переломов и переломов позвонков увеличивается у пациентов, прекращающих лечение [9]. При периодической оценке риска переломов целесообразно определять МПК шейки бедренной кости [23].

Лечение деносумабом нельзя прекращать внезапно, поскольку отмена терапии связана с увеличением частоты переломов позвонков. После отмены деносумаба можно рассмотреть вопрос о терапии бисфосфонатами. При переводе пациентов с перорального приема бисфосфонатов к инъекционному лечению целесообразно дополнительно назначить деносумаб, это усилит терапевтический эффект [35].

Биодоступность бисфосфонатов при пероральном введении низкая, около 1% принятой дозы, и снижается в случае одновременного приема пищи, присутствия в еде кальция, железа, кофе, чая и апельсинового сока. Бисфосфонаты быстро выводятся из плазмы крови. Около 50% их откладывается в костях, где период полураспада длителен, а оставшаяся часть выводится с мочой [36]. При сравнении влияния на маркеры резорбции кости ибандроната, принимаемого *per os*, и золендроновой кислоты, вводимой внутривенно, не выявлено статистически значимых различий [37].

Тем не менее приверженность к пероральным бисфосфонатам низкая: около 50% пациентов, которым была назначена пероральная терапия, прекратили лечение через 1 год. Эти факторы делают парентеральное введение препаратов привлекательным выбором для лечения остеопороза, особенно у пожилых людей, инвалидов, в деменции или ослабленных пациентов, у которых наиболее распространены полипрагмазия, несоблюдение режима лечения и непереносимость [7].

ПЕРЕНОСИМОСТЬ ТЕРАПИИ БИСФОСФОНАТАМИ

Профиль безопасности бисфосфонатов в целом благоприятный. Пероральные бисфосфонаты вызывают легкие желудочно-кишечные расстройства, хотя некоторые аминокислотные бисфосфонаты (алендронат и памидронат) редко могут вызывать эзофагит. Провели метаанализ по оценке безопасности всех пероральных и инъекционных бисфосфонатов, назначаемых пациентам с остеопорозом. Был сделан вывод о том, что золендроновая кислота с наибольшей вероятностью вызывает нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта [38]. Внутривенные аминокислотные бисфосфонаты могут вызывать преходящую реакцию острой фазы с лихорадкой, болью в костях и мышцах, которая в дальнейшем уменьшается или исчезает без отмены препаратов [39]. Внутривенное введение

бисфосфонатов может осложняться преходящим гриппоподобным состоянием, преимущественно после первого введения золедроновой кислоты (до 32%) или ибандроната (до 5%) [40]. Данные по влиянию бисфосфонатов на частоту возникновения атипичных переломов противоречивы [41].

Высказывались опасения по поводу возможной связи между терапией бисфосфонатами и фибрилляцией предсердий [42]. Пациенты, которым вводили золедроновую кислоту в срок до 9 лет, имели более высокий риск сердечной аритмии по сравнению с теми, кто прекратил лечение через 6 лет [43].

Все бисфосфонаты выводятся через почки. Следовательно, накопление этих препаратов в костях у пациентов с почечной недостаточностью происходит быстрее. Внутривенное введение ибандроната и других бисфосфонатов женщинам с остеопорозом в постменопаузе следует проводить с осторожностью при клубочковой фильтрации креатинина ≤ 30 мл/мин/1,73 м² [1]. При определении показаний к назначению бисфосфонатов следует строго соотносить риск и пользу, опереждать вероятность возникновения переломов [44]. Тем не менее соотношение риска и пользы остается благоприятным при использовании бисфосфонатов для предотвращения переломов у женщин в постменопаузе.

Хотя некоторые авторы выступают за «лекарственный отпуск», проспективный и ретроспективный анализы показывают, что риск новых клинических переломов был на 20–40% выше у субъектов, прекративших лечение [45, 46], а риск перелома позвонков был примерно удвоен [43, 47].

ПОЧЕМУ НЕ ВСЕ ЖЕНЩИНЫ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ С ОСТЕОПОРОЗОМ ПОЛУЧАЮТ НЕОБХОДИМОЕ ЛЕЧЕНИЕ?

Проблема остеопороза усугубляется тем, что большинство пациентов остаются без лечения. Существует большой разрыв между количеством женщин, проходящих лечение, и долей населения, которая может считаться подходящей для лечения на основании риска перелома. В Европейском союзе (ЕС) 18,44 млн женщин имеют вероятность перелома вследствие хрупкости костей. Несмотря на растущее число эффективных лекарств для лечения остеопороза, обескураживающие данные свидетельствуют о том, что многим пациентам, которым показано медикаментозное лечение, либо не предлагают эти препараты, либо они не принимают их по назначению. Это верно даже для пациентов, выздоравливающих после перелома бедра [28]. Более 57% женщин, кому показана терапия по поводу остеопороза, не получают соответствующего лечения [48]. Показатель приверженности увеличивается в 5 раз, если лекарство используется один раз в неделю вместо одного раза в день. Этот показатель можно увеличить в 8 раз, если пациент принимает препарат один раз в месяц. Сопутствующие заболевания и полипрагмазия также могут быть причиной низкой приверженности лечению остеопороза. В Швеции только 50% пациентов, получавших рецепты на бисфосфонаты,

продолжали принимать лекарственную терапию через год [5]. Низкое потребление остеопоротических лекарств в странах Балтии можно объяснить общим меньшим, чем в среднем по ЕС, благосостоянием этих стран [49]. Более того, в некоторых странах в последние годы снизилась популярность препаратов для лечения остеопороза, особенно бисфосфонатов [50, 51]. После «хрупкого перелома» менее 20% пациентов в течение года начинают лечение для уменьшения вероятности подобного перелома в будущем [52–54].

В МЦ «Авиценна» (Новосибирск) женщин в перименопаузе, подозрительных на остеопороз, стандартно направляют на определение уровня кальция, фосфора и витамина D в плазме крови, а также на денситометрию. У всех пациенток выявлен дефицит витамина D, возможно, отчасти это объясняется климатическими условиями места проживания. У 57,6% женщин в постменопаузе денситометрия обнаружила снижение МПК.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ПРИМЕНЕНИЯ ИБАНДРОНАТА У ЖЕНЩИН С ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ

Среди бисфосфонатов ибандронат предлагает относительно гибкие лекарственные формы и схему введения [55]. Эффективность ибандроната при постменопаузальном остеопорозе была впервые продемонстрирована в исследовании BONE, в котором изучалось лечение ибандронатом перорально (2,5 мг/день и 20 мг с перерывами). Исследование MOBILE (ежемесячный пероральный прием ибандроната для женщин) было проведено для оценки прироста МПК при пероральном приеме ибандроната (100 и 150 мг/мес). Исследование DIVA также проводилось для оценки увеличения МПК при ежеквартальной внутривенной инъекции ибандроната (3 мг/3 мес.). Анализ объединенных данных этих исследований показал долговременную (5 лет) высокую эффективность ибандроната. Не выявлено преимуществ парентерального введения ибандроната перед ежедневным приемом per os [56].

В исследовании MOVER (минимальное внутривенное введение ибандроната по сравнению с ежедневным пероральным приемом ризедроната) доказано преимущество ибандроната [57]. Частота первых новых или ухудшающихся переломов позвонков составила 16,1% в группе лечения ибандронатом 1 мг/мес внутривенно и 17,6% в группе лечения пероральным ризедронатом 2,5 мг/день через 3 года, однако увеличение МПК в группе ибандроната оказалось существенно выше. В результате в Японии для лечения остеопороза было одобрено введение 1 мг ибандроната внутривенно ежемесячно [31].

Исследования по сравнению периодического внутривенного введения ибандроната с ежедневным пероральным лечением у женщин с постменопаузальным остеопорозом позволили рекомендовать внутривенное введение ибандроната в дозе 3 мг каждые 3 мес. как предпочтительную терапию [58]. Анализ долгосрочной (5 лет) эффективности перорального [59] и внутривенного [60]

ибандроната показал, что для схем ибандроната с годовой кумулятивной экспозицией $\geq 10,8$ мг время до перелома было значительно дольше по сравнению с плацебо [35, 61]. У женщин в постменопаузе с остеопорозом терапия ибандронатом оказалась более эффективной при более серьезных состояниях и при более длительном применении. Более низкие исходные уровни витамина D в сыворотке предсказывали более высокую эффективность ибандроната для поясничного отдела позвоночника, но не для бедра [55].

Применяли ибандронат внутривенно в дозировке от 1 до 3 мг/3 мес. и пер ос в дозах 150 мг/мес перорально и 2,5 и не обнаружили существенных различий в результатах лечения, хотя комплаенс парентеральной терапии, безусловно, был выше [62, 63]. В 24-месячном исследовании женщин, страдающих постменопаузальным остеопорозом и получавших непрерывную пероральную терапию ибандронатом, отмечено увеличение МПК поясничного отдела позвоночника и бедра на 5,64 и 3,35% соответственно [2]. В другом исследовании у женщин в возрасте старше 65 лет, получавших бисфосфонаты в течение года, наблюдалось снижение частоты переломов позвоночника на 24–50% [64].

Большинство исследований показали, что ибандронат высокоэффективен в улучшении МПК. Проведен мета-анализ по результатам лечения 11 090 больных остеопорозом. Из них 7 531 пациент получал ибандронат перорально, а 3 559 – внутривенно [55]. Продолжительность лечения составляла от 1 до 5 лет. О предыдущих переломах сообщили 46% участников исследования. У женщин время после наступления менопаузы составляло $15,4 \pm 7$ лет. Более длительная продолжительность лечения, увеличение возраста, более низкая масса тела, наличие предыдущих переломов в анамнезе, более низкий исходный Т-балл поясничного отдела позвоночника, более низкие исходные уровни 25-ОН витамина D были достоверно связаны с более высокой эффективностью ибандроната. Продолжительность лечения от 1 до 5 лет, возраст, более низкие исходные Т-баллы определены как предикторы лучшей эффективности ибандроната у пациентов с остеопорозом [55].

Добавление к терапии ибандронатом эльдекальцитона в течение 6–12 мес. у женщин в постменопаузе с остеопорозом позволило через 6 мес. увеличить МПК для поясничного отдела позвоночника, шейки бедра и бедра в целом на 4,54, 2,31 и 1,56% соответственно и через 12 мес. – на 5,92, 3,02 и 2,70% [65]. Результаты других авторов оказались аналогичны: ибандронат является сильным ингибитором резорбции кости, его эффективность выше при сочетании с витамином D [66]. Преимущество комбинированного лечения ибандронатом и эльдекальцитолом при вторичном остеопорозе, связанном с артритом, подтверждено экспериментально [67].

В эксперименте продемонстрировали высокую эффективность ибандроната, вводимого после курса паратиреоидного гормона у овариэктомизированных крыс. Авторы доказали, что прерывистый курс терапии ибандронатом

после гормональной терапии поддерживал МПК, биомеханическую прочность и микроструктуру в поясничном отделе позвоночника и бедренной кости крыс [68].

Ежедневный прием ибандроната (2,5 мг) снижал риск переломов позвонков на 50–60%. Частота вне-verteбральных переломов уменьшалась у женщин с исходным Т-показателем МПК ниже -3 [61, 69, 70]. Дополнительные исследования доказали, что ибандронат при пероральном приеме в дозе 150 мг один раз в месяц эквивалентен или превосходит режим ежедневного приема в отношении увеличения МПК и снижения биохимических маркеров метаболизма костной ткани [60]. Результаты исследований позволили рекомендовать ибандронат как препарат первой линии у женщин с постменопаузальным остеопорозом. Эффективность и безопасность ежемесячного перорального приема ибандроната была подтверждена в сроки до 5 лет у этой категории пациенток [35, 59].

Изучали эффективность и переносимость парентерального введения ибандроната (однократная инъекция каждые два или три месяца) при постменопаузальном остеопорозе, сравнивая их с ежедневным пероральным приемом. Оказалось, что через 2 года при 2- и 3-месячных схемах внутривенного введения достигнуто более выраженное увеличение МПК поясничного отдела позвоночника по сравнению с ежедневным режимом (6,4% и 6,3% против 4,8% соответственно; $p < 0,001$). Аналогичные данные получены по МПК бедренной кости. По частоте побочных реакций существенных различий между схемами терапии выявлено не было [70].

Результаты ежеквартального парентерального введения ибандроната были оценены у 2 946 женщин в постменопаузе с остеопорозом и распространенным переломом позвонков. Через 3 года отмечено снижение риска перелома позвонков на 62% [69].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на высокую потребность, обеспеченность женщин в постменопаузе с остеопорозом соответствующим лечением низка. Среди причин – недостаточная осведомленность врачей смежных специальностей и населения в целом о возможностях современной консервативной терапии этого потенциально фатального заболевания.

Результаты исследований позволили рекомендовать ибандронат как препарат первой линии у женщин с постменопаузальным остеопорозом. Исследования по сравнению периодического внутривенного введения ибандроната с ежедневным пероральным лечением у женщин с постменопаузальным остеопорозом позволили рекомендовать внутривенное введение ибандроната в дозе 3 мг каждые 3 мес. как предпочтительную терапию. Риск новых клинических переломов и переломов позвонков увеличивается у пациентов, прекращающих лечение. 

Поступила / Received 06.11.2020
Поступила после рецензирования / Revised 04.12.2020
Принята в печать / Accepted 07.12.2020

- Nitta K., Yajima A., Tsuchiya K. Management of Osteoporosis in Chronic Kidney Disease. *Intern Med.* 2017;56(24):3271–3276. doi: 10.2169/internal-medicine.8618-16.
- Tatara M.R., Krupski W., Majer-Dziedzic B. Bone mineral density changes of lumbar spine and femur in osteoporotic patient treated with bisphosphonates and beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB): Case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(41):e8178. doi: 10.1097/MD.00000000000008178.
- Consensus Development Conference Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993;94(6):646–650. doi: 10.1016/0002-9343(93)90218-e.
- Сагаловски С. Остеопороз: клеточно-молекулярные механизмы развития и молекулы-мишени для поиска новых средств лечения заболевания. *Остеопороз и остеопатия*. 2012;15(1):15–22. doi: 10.14341/osteo2012115-22.
- Rossi L.M.M., Copes R.M., Dal Osto L.C., Flores C., Comim F.V., Premaor M.O. Factors related with osteoporosis treatment in postmenopausal women. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(28):e11524. doi: 10.1097/MD.00000000000011524.
- Radominski S.C., Bernardo W., Paula A.P., Albergaria B.H., Moreira C., Fernandes C.E. et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017;57(S2):452–466. (In Portug.) doi: 10.1016/j.rbre.2017.07.001.
- Vandenbroucke A., Luyten F.P., Flamaing J., Gielen E. Pharmacological treatment of osteoporosis in the oldest old. *Clin Interv Aging.* 2017;12:1065–1077. doi: 10.2147/CIA.S131023.
- Finnerty F., Walker-Bone K., Tariq S. Osteoporosis in postmenopausal women living with HIV. *Maturitas.* 2017;95:50–54. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.10.015.
- Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.Y. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019;30(1):3–44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.
- Kanis J.A., Odén A., Johnell O., De Laet C., Jonsson B., Oglesby A.K. The components of excess mortality after hip fracture. *Bone.* 2003;32(5):468–473. doi: 10.1016/s8756-3282(03)00061-9.
- Bijelic R., Milicevic S., Balaban J. Risk Factors for Osteoporosis in Postmenopausal Women. *Med Arch.* 2017;71(1):25–28. doi: 10.5455/medarch.2017.71.25-28.
- Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Витамин D в терапии остеопороза: его роль в комбинации с препаратами для лечения остеопороза, внескелетные эффекты. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;(38):14–29. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22485859>.
- Мурадянц А.А., Шостак Н.А. Остеопороз в общепрактической практике: от диагностической гипотезы – к дифференциальному диагнозу. *Клиницист*. 2012;6(2):67–75. doi: 10.17650/1818-8338-2012-6-2-67-75.
- Прохорова Е.А., Древалъ А.В., Марченко Л.А. Взаимосвязь остеопороза со снижением качества жизни и психоэмоциональными нарушениями. *Российский медицинский журнал*. 2012;(4):50–53. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18749242>.
- Kanis J.A., Johnell O., Odén A., Sembo I., Redlund-Johnell I., Dawson A. et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporos Int.* 2000;11(8):669–674. doi: 10.1007/s001980070064.
- Раззоков А.А., Эхсонов А.С. Особенности течения остеопороза у много-рождавших женщин с переломами шейки бедра и их последствиями при постменопаузальном остеопорозе. *Вестник Академии медицинских наук Таджикистана*. 2019;9(4):403–416. doi: 10.31712/2221-7355-2019-9-4-403-416.
- Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H., Strom O., Borgstrom F., Odén A. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX – assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19(10):1395–1408. doi: 10.1007/s00198-008-0712-1.
- Rizzoli R. Nutritional aspect of bone health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28(6):795–808. doi: 10.1016/j.beem.2014.08.003.
- Chapurlat R. Is it time for treat to target strategy in osteoporosis? *Joint Bone Spine.* 2016;83(4):381–383. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.12.002.
- Kanis J.A., Delmas P., Burckhardt P., Cooper C., Torgerson D. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. *Osteoporos Int.* 1997;7(4):390–406. doi: 10.1007/BF01623782.
- Kanis J.A., Burt N., Cooper C., Delmas P.D., Reginster J.Y., Borgstrom F., Rizzoli R. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2008;19(4):399–428. doi: 10.1007/s00198-008-0560-z.
- Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013;24(1):23–57. doi: 10.1007/s00198-012-2074-y.
- Compston J., Cooper A., Cooper C., Gittos N., Gregson C., Harvey N. et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos.* 2017;12(1):43. doi: 10.1007/s11657-017-0324-5.
- Love R.R., Mazess R.B., Barden H.S., Epstein S., Newcomb P.A., Jordan V.C. et al. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med.* 1992;326(13):852–856. doi: 10.1056/NEJM199203263261302.
- Ettinger B., Black D.M., Mitlak B.H., Knickerbocker R.K., Nickelsen T., Genant H.K. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA.* 1999;282(7):637–645. doi: 10.1001/jama.282.7.637.
- Kraenzlin M.E., Meier C. Parathyroid hormone analogues in the treatment of osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(11):647–656. doi: 10.1038/nrendo.2011.108.
- Lecart M.P., Reginster J.Y. Current options for the management of postmenopausal osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(16):2533–2552. doi: 10.1517/14656566.2011.618123.
- Khosla S., Hofbauer L.C. Osteoporosis treatment: recent developments and ongoing challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(11):898–907. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30188-2.
- Головина О.О., Белая Ж.Е. Бисфосфонаты: 50 лет в медицинской практике. *Consilium Medicum.* 2020;22(4):66–73. doi: 10.26442/20751753.2020.4.200102.
- Davis S., Martyn-St. James M., Sanderson J., Stevens J., Goka E., Rawdin A. et al. A systematic review and economic evaluation of bisphosphonates for the prevention of fragility fractures. *Health Technol Assess.* 2016;20(78):1–406. doi: 10.3310/hta20780.
- Hagino H., Yoshida S., Hashimoto J., Matsunaga M., Tobinai M., Nakamura T. Increased bone mineral density with monthly intravenous ibandronate contributes to fracture risk reduction in patients with primary osteoporosis: three-year analysis of the MOVER Study. *Calcif Tissue Int.* 2014;95(6):557–563. doi: 10.1007/s00223-014-9927-7.
- Adler R.A., El-Hajj Fuleihan G., Bauer D.C., Camacho P.M., Clarke B.L., Clines G.A. et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2016;31(1):16–35. doi: 10.1002/jbmr.2708.
- Anagnostis P., Paschou S.A., Mintziroli G., Ceausu I., Depypere H., Lambrinoudaki I. et al. Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement. *Maturitas.* 2017;101:23–30. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.04.008.
- Briot K., Roux C., Thomas T., Blain H., Buchon D., Chapurlat R. et al. 2018 update of French recommendations on the management of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine.* 2018;85(5):519–530. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.02.009.
- Miller P.D., Pannaciuoli N., Brown J.P., Czerwinski E., Nedergaard B.S., Bolognese M.A. et al. Denosumab or zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(8):3163–3170. doi: 10.1210/jc.2016-1801.
- Khan S.A., Kanis J.A., Vasikaran S., Kline W.F., Matuszewski B.K., McCloskey E.V. et al. Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1997;12(10):1700–1707. doi: 10.1359/jbmr.1997.12.10.1700.
- Body J.J., Diez J., Bell R., Pecherstorfer M., Lichinitser M.R., Lazarev A.F. et al. Oral ibandronate improves bone pain and preserves quality of life in patients with skeletal metastases due to breast cancer. *Pain.* 2004;111(3):306–312. doi: 10.1016/j.pain.2004.07.011.
- Tadrous M., Wong L., Mamdani M.M., Juurlink D.N., Krah M.D., Levesque L.E., Cadarette S.M. Comparative gastrointestinal safety of bisphosphonates in primary osteoporosis: a network meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2014;25(4):1225–1235. doi: 10.1007/s00198-013-2576-2.
- Rizzoli R., Reginster J.Y., Boonen S., Beart G., Diez-Perez A., Felsenberg D. et al. Adverse reactions and drug-drug interactions in the management of women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2011;89(2):91–104. doi: 10.1007/s00223-011-9499-8.
- Sieber P., Lardelli P., Kraenzlin C.A., Kraenzlin M.E., Meier C. Intravenous bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: safety profiles of zoledronic acid and ibandronate in clinical practice. *Clin Drug Invest.* 2013;33(2):117–122. doi: 10.1007/s40261-012-0041-1.
- Rydholm A. Highly different risk estimates for atypical femoral fracture with use of bisphosphonates – debate must be allowed! *Acta Orthop.* 2012;83(4):319–320. doi: 10.3109/17453674.2012.718517.
- Pazianas M., Compston J., Huang C.L. Atrial fibrillation and bisphosphonate therapy. *J Bone Miner Res.* 2010;25(1):2–10. doi: 10.1359/jbmr.091201.
- Black D.M., Reid I.R., Cauley J.A., Cosman F., Leung P.C., Lakatos P. et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2015;30(5):934–944. doi: 10.1002/jbmr.2442.
- Harvey N.C., McCloskey E., Kanis J.A., Compston J., Cooper C. Bisphosphonates in osteoporosis: NICE and easy? *Lancet.* 2017;390(10109):2243–2244. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32850-7.
- Curtis J.R., Westfall A.O., Cheng H., Delzell E., Saag K.G. Risk of hip fracture after bisphosphonate discontinuation: implications for a drug holiday. *Osteoporos Int.* 2008;19(11):1613–1620. doi: 10.1007/s00198-008-0604-4.

46. Mignot M.A., Taisne N., Legroux I., Cortet B., Paccou J. Bisphosphonate drug holidays in postmenopausal osteoporosis: effect on clinical fracture risk. *Osteoporos Int.* 2017;28(12):3431–3438. doi: 10.1007/s00198-017-4215-9.
47. Ensrud K.E., Barrett-Connor E.L., Schwartz A., Santora A.C., Bauer D.C., Suryawanshi S. et al. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the Fracture Intervention Trial long-term extension. *J Bone Miner Res.* 2004;19(8):1259–1269. doi: 10.1359/JBMR.040326.
48. 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(1-2):136. doi: 10.1007/s11657-013-0136-1.
49. Laius O., Maasalu K., Kõks S., Märtson A. Use of drugs against osteoporosis in the Baltic countries during 2010–2014. *Medicina (Kaunas).* 2016;52(5):315–320. doi: 10.1016/j.medici.2016.10.001.
50. Kanis J.A., Svedbom A., Harvey N., McCloskey E.V. The osteoporosis treatment gap. *J Bone Miner Res.* 2014;29(9):1926–1928. doi: 10.1002/jbmr.2301.
51. Kim S.C., Kim D.H., Mogun H., Eddings W., Polinski J.M., Franklin J.M., Solomon D.H. Impact of the U.S. Food and Drug Administration's safety-related announcements on the use of bisphosphonates after hip fracture. *J Bone Miner Res.* 2016;31(8):1536–1540. doi: 10.1002/jbmr.2832.
52. Elliot-Gibson V., Bogoch E.R., Jamal S.A., Beaton D.E. Practice patterns in the diagnosis and treatment of osteoporosis after a fragility fracture: a systematic review. *Osteoporos Int.* 2004;15(10):767–778. doi: 10.1007/s00198-004-1675-5.
53. Giangregorio L., Papaioannou A., Cranney A., Zytaruk N., Adachi J.D. Fragility fractures and the osteoporosis care gap: an international phenomenon. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;35(5):293–305. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.11.001.
54. Haaland D.A., Cohen D.R., Kennedy C.C., Khalidi N.A., Adachi J.D., Papaioannou A. Closing the osteoporosis care gap: increased osteoporosis awareness among geriatrics and rehabilitation teams. *BMC Geriatr.* 2009;9:28. doi: 10.1186/1471-2318-9-28.
55. Ma Z., Li Y., Zhou M., Huang K., Hu H., Liu X., Xu X. Predictors of Ibandronate Efficacy for the Management of Osteoporosis: A Meta-Regression Analysis. *PLoS One.* 2016;11(3):e0150203. doi: 10.1371/journal.pone.0150203.
56. Hashimoto S. Clinical efficacy and safety of intravenous ibandronate for primary osteoporosis. *Therap Res.* 2015;36(3):267–272. Available at: https://www.researchgate.net/publication/281979852_Clinical_efficacy_and_safety_of_intravenous_ibandronate_for_primary_osteoporosis.
57. Nakano T., Yamamoto M., Hashimoto J., Tobinai M., Yoshida S., Nakamura T. Higher response with bone mineral density increase with monthly injectable ibandronate 1mg compared with oral risedronate in the MOVER study. *J Bone Miner Metab.* 2016;34(6):678–684. doi: 10.1007/s00774-015-0717-8.
58. Delmas P.D., Adami S., Strugala C., Stakkestad J.A., Reginster J.Y., Felsenberg D. et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(6):1838–1846. doi: 10.1002/art.21918.
59. Reginster J.Y., Adami S., Lakatos P., Greenwald M., Stepan J.J., Silverman S.L. et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(5):654–661. doi: 10.1136/ard.2005.044958.
60. Bianchi G., Czerwinski E., Kenwright A., Burdeska A., Recker R.R., Felsenberg D. Long-term administration of quarterly IV ibandronate is effective and well tolerated in postmenopausal osteoporosis: 5-year data from the DIVA study long-term extension. *Osteoporos Int.* 2012;23(6):1769–1778. doi: 10.1007/s00198-011-1793-9.
61. Harris S.T., Blumentals W.A., Miller P.D. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(1):237–245. doi: 10.1185/030079908x253717.
62. Hou Y., Gu K., Xu C., Ding H., Liu C., Tuoheti Y. Dose-Effectiveness Relationships Determining the Efficacy of Ibandronate for Management of Osteoporosis: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(26):e1007. doi: 10.1097/MD.0000000000001007.
63. Horikawa A., Miyakoshi N., Hongo M., Kasukawa Y., Kodama H., Shimada Y. A prospective comparative study of intravenous alendronate and ibandronate for the treatment of osteoporosis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(6):e14340. doi: 10.1097/MD.00000000000014340.
64. Yusuf A.A., Cummings S.R., Watts N.B., Feudjio M.T., Sprafka J.M., Zhou J. et al. Real-world effectiveness of osteoporosis therapies for fracture reduction in post-menopausal women. *Arch Osteoporos.* 2018;13(1):33. doi: 10.1007/s11657-018-0439-3.
65. Takada J., Wada H., Iba K., Sasaki K., Dohke T., Kanaya K. et al. Combined use of ibandronate and eldcalcitol in postmenopausal Japanese women with osteoporosis. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2016;24(3):362–366. doi: 10.1177/1602400318.
66. Nakamura Y., Suzuki T., Kamimura M., Ikegami S., Uchiyama S., Kato H. Alfacalcidol Increases the Therapeutic Efficacy of Ibandronate on Bone Mineral Density in Japanese Women with Primary Osteoporosis. *Tohoku J Exp Med.* 2017;241(4):319–326. doi: 10.1620/tjem.241.319.
67. Ono Y., Miyakoshi N., Kasukawa Y., Imai Y., Nagasawa H., Tsuchie H. et al. Micro-CT imaging analysis for the effects of ibandronate and eldcalcitol on secondary osteoporosis and arthritis in adjuvant-induced arthritis rats. *Biomed Res.* 2019;40(5):197–205. doi: 10.2220/biomedres.40.197.
68. Takeda S., Sakai S., Tanaka K., Tomizawa H., Serizawa K., Yogo K. et al. Intermittent Ibandronate Maintains Bone Mass, Bone Structure, and Biomechanical Strength of Trabecular and Cortical Bone After Discontinuation of Parathyroid Hormone Treatment in Ovariectomized Rats. *Calcif Tissue Int.* 2017;101(1):65–74. doi: 10.1007/s00223-017-0255-6.
69. Chesnut C.H., Skag A., Christiansen C., Christiansen C., Recker R., Stakkestad J.A., Hoiseth A. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004;19(8):1241–1249. doi: 10.1359/JBMR.040325.
70. Eisman J.A., Civitelli R., Adami S., Czerwinski E., Recknor C., Prince R. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *J Rheumatol.* 2008;35(3):488–497. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18260172>.

References

1. Nitta K., Yajima A., Tsuchiya K. Management of Osteoporosis in Chronic Kidney Disease. *Intern Med.* 2017;56(24):3271–3276. doi: 10.2169/internalmedicine.8618-16.
2. Tataru M.R., Krupski W., Majer-Dziedzic B. Bone mineral density changes of lumbar spine and femur in osteoporotic patient treated with bisphosphonates and beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB): Case report. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(41):e8178. doi: 10.1097/MD.00000000000008178.
3. Consensus Development Conference Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993;94(6):646–650. doi: 10.1016/0002-9343(93)90218-e.
4. Sagalovski S. Osteoporosis: cellular and molecular mechanisms of development and target molecules in search for new treatments of the disease. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases.* 2012;15(1):15–22. (In Russ.) doi: 10.14341/osteo2012115-22.
5. Rossi L.M.M., Copes R.M., Dal Osto L.C., Flores C., Comim F.V., Premaor M.O. Factors related with osteoporosis treatment in postmenopausal women. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(28):e11524. doi: 10.1097/MD.00000000000011524.
6. Radominski S.C., Bernardo W., Paula A.P., Albergaria B.H., Moreira C., Fernandes C.E. et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017;57(5):452–466. (In Portug.) doi: 10.1016/j.rbre.2017.07.001.
7. Vandenbroucke A., Luyten F.P., Flamaing J., Glien E. Pharmacological treatment of osteoporosis in the oldest old. *Clin Interv Aging.* 2017;12:1065–1077. doi: 10.2147/CIA.S131023.
8. Finnerty F., Walker-Bone K., Tariq S. Osteoporosis in postmenopausal women living with HIV. *Maturitas.* 2017;95:50–54. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.10.015.
9. Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.Y. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019;30(1):3–44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.
10. Kanis J.A., Odén A., Johnell O., De Laet C., Jonsson B., Oglesby A.K. The components of excess mortality after hip fracture. *Bone.* 2003;32(5):468–473. doi: 10.1016/s8756-3282(03)00061-9.
11. Bijelic R., Milicevic S., Balaban J. Risk Factors for Osteoporosis in Postmenopausal Women. *Med Arch.* 2017;71(1):25–28. doi: 10.5455/medarh.2017.71.25-28.
12. Belaya Zh.Ye., Rozhinskaya L.Ya. Vitamin D in the treatment of osteoporosis: its role in the combination with antiosteoporotic therapy, non-skeletal effects. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy.* 2013;(38):14–29. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22485859>.
13. Muradyants A.A., Shostak N.A. Osteoporosis in general therapeutic practice: from diagnostic hypothesis to differential diagnosis. *Klinitsist = The Clinician.* 2012;6(2):67–75. doi: 10.17650/1818-8338-2012-6-2-67-75.
14. Prokhorova Ye.A., Dreval A.V., Martchenkova L.A. The relationship of osteoporosis with increase of quality of life and psycho-emotional disorders. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Medical Journal of the Russian Federation.* 2012;(4):50–53. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18749242>.
15. Kanis J.A., Johnell O., Odén A., Sembo I., Redlund-Johnell I., Dawson A. et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporos Int.* 2000;11(8):669–674. doi: 10.1007/s001980070064.

16. Razzokov A.A., Ekhsonov A.S. Features of osteoporosis in pluripara women with cervical hip fractures and their consequences in postmenopausal osteoporosis. *Vestnik Akademii meditsinskikh nauk Tadzhikistana = Bulletin of Medical Science Academy of the Republic of Tajikistan*. 2019;9(4):403–416. (In Russ.) doi: 10.31712/2221-7355-2019-9-4-403-416.
17. Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H., Strom O., Borgstrom F., Odén A. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX – assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int*. 2008;19(10):1395–1408. doi: 10.1007/s00198-008-0712-1.
18. Rizzoli R. Nutritional aspect of bone health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28(6):795–808. doi: 10.1016/j.beem.2014.08.003.
19. Chapurlat R. Is it time for treat to target strategy in osteoporosis? *Joint Bone Spine*. 2016;83(4):381–383. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.12.002.
20. Kanis J.A., Delmas P., Burckhardt P., Cooper C., Torgerson D. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. *Osteoporos Int*. 1997;7(4):390–406. doi: 10.1007/BF01623782.
21. Kanis J.A., Burlet N., Cooper C., Delmas P.D., Reginster J.Y., Borgstrom F., Rizzoli R. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2008;19(4):399–428. doi: 10.1007/s00198-008-0560-z.
22. Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):23–57. doi: 10.1007/s00198-012-2074-y.
23. Compston J., Cooper A., Cooper C., Gittoes N., Gregson C., Harvey N. et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2017;12(1):43. doi: 10.1007/s11657-017-0324-5.
24. Love R.R., Mazess R.B., Barden H.S., Epstein S., Newcomb P.A., Jordan V.C. et al. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med*. 1992;326(13):852–856. doi: 10.1056/NEJM199203263261302.
25. Ettinger B., Black D.M., Mitlak B.H., Knickerbocker R.K., Nickelsen T., Genant H.K. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA*. 1999;282(7):637–645. doi: 10.1001/jama.282.7.637.
26. Kraenzlin M.E., Meier C. Parathyroid hormone analogues in the treatment of osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(11):647–656. doi: 10.1038/nrendo.2011.108.
27. Lecart M.P., Reginster J.Y. Current options for the management of postmenopausal osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(16):2533–2552. doi: 10.1517/14656566.2011.618123.
28. Khosla S., Hofbauer L.C. Osteoporosis treatment: recent developments and ongoing challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(11):898–907. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30188-2.
29. Golounina O.O., Belaia Zh.E. Bisphosphonates: 50 years in clinical practice. *Consilium Medicum*. 2020;22(4):66–73. (In Russ.) doi: 10.26442/20751753.2020.4.200102.
30. Davis S., Martyn-St. James M., Sanderson J., Stevens J., Goka E., Rawdin A. et al. A systematic review and economic evaluation of bisphosphonates for the prevention of fragility fractures. *Health Technol Assess*. 2016;20(78):1–406. doi: 10.3310/hta20780.
31. Hagino H., Yoshida S., Hashimoto J., Matsunaga M., Tobinai M., Nakamura T. Increased bone mineral density with monthly intravenous ibandronate contributes to fracture risk reduction in patients with primary osteoporosis: three-year analysis of the MOVER Study. *Calcif Tissue Int*. 2014;95(6):557–563. doi: 10.1007/s00223-014-9927-7.
32. Adler R.A., El-Hajj Fuleihan G., Bauer D.C., Camacho P.M., Clarke B.L., Clines G.A. et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2016;31(1):16–35. doi: 10.1002/jbmr.2708.
33. Anagnostis P., Paschou S.A., Mintziori G., Ceausu I., Depypere H., Lambrinoudaki I. et al. Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement. *Maturitas*. 2017;101:23–30. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.04.008.
34. Briot K., Roux C., Thomas T., Blain H., Buchon D., Chapurlat R. et al. 2018 update of French recommendations on the management of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine*. 2018;85(5):519–530. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.02.009.
35. Miller P.D., Pannaciuoli N., Brown J.P., Czerwinski E., Nedergaard B.S., Bolognese M.A. et al. Denosumab or zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(8):3163–3170. doi: 10.1210/jc.2016-1801.
36. Khan S.A., Kanis J.A., Vasikaran S., Kline W.F., Matuszewski B.K., McCloskey E.V. et al. Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1997;12(10):1700–1707. doi: 10.1359/jbmr.1997.12.10.1700.
37. Body J.J., Diel I.J., Bell R., Pecherstorfer M., Lichinitser M.R., Lazarev A.F. et al. Oral ibandronate improves bone pain and preserves quality of life in patients with skeletal metastases due to breast cancer. *Pain*. 2004;111(3):306–312. doi: 10.1016/j.pain.2004.07.011.
38. Tadrous M., Wong L., Mamdani M.M., Juurlink D.N., Krahn M.D., Levesque L.E., Cadarette S.M. Comparative gastrointestinal safety of bisphosphonates in primary osteoporosis: a network meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2014;25(4):1225–1235. doi: 10.1007/s00198-013-2576-2.
39. Rizzoli R., Reginster J.Y., Boonen S., Beart G., Diez-Perez A., Felsenberg D. et al. Adverse reactions and drug-drug interactions in the management of women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2011;89(2):91–104. doi: 10.1007/s00223-011-9499-8.
40. Sieber P., Lardelli P., Kraenzlin C.A., Kraenzlin M.E., Meier C. Intravenous bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: safety profiles of zoledronic acid and ibandronate in clinical practice. *Clin Drug Invest*. 2013;33(2):117–122. doi: 10.1007/s40261-012-0041-1.
41. Rydholm A. Highly different risk estimates for atypical femoral fracture with use of bisphosphonates – debate must be allowed! *Acta Orthop*. 2012;83(4):319–320. doi: 10.3109/17453674.2012.718517.
42. Pazianas M., Compston J., Huang C.L. Atrial fibrillation and bisphosphonate therapy. *J Bone Miner Res*. 2010;25(1):2–10. doi: 10.1359/jbmr.091201.
43. Black D.M., Reid I.R., Cauley J.A., Cosman F., Leung P.C., Lakatos P. et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2015;30(5):934–944. doi: 10.1002/jbmr.2442.
44. Harvey N.C., McCloskey E., Kanis J.A., Compston J., Cooper C. Bisphosphonates in osteoporosis: NICE and easy? *Lancet*. 2017;390(10109):2243–2244. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32850-7.
45. Curtis J.R., Westfall A.O., Cheng H., Delzell E., Saag K.G. Risk of hip fracture after bisphosphonate discontinuation: implications for a drug holiday. *Osteoporos Int*. 2008;19(11):1615–1620. doi: 10.1007/s00198-008-0604-4.
46. Mignot M.A., Taisne N., Legroux I., Cortet B., Paccou J. Bisphosphonate drug holidays in postmenopausal osteoporosis: effect on clinical fracture risk. *Osteoporos Int*. 2017;28(12):3431–3438. doi: 10.1007/s00198-017-4215-9.
47. Ensrud K.E., Barrett-Connor E.L., Schwartz A., Santora A.C., Bauer D.C., Suryawanshi S. et al. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the Fracture Intervention Trial long-term extension. *J Bone Miner Res*. 2004;19(8):1259–1269. doi: 10.1359/JBMR.040326.
48. 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(1-2):136. doi: 10.1007/s11657-013-0136-1.
49. Laius O., Maasalu K., Köks S., Märtson A. Use of drugs against osteoporosis in the Baltic countries during 2010–2014. *Medicina (Kaunas)*. 2016;52(5):315–320. doi: 10.1016/j.medici.2016.10.001.
50. Kanis J.A., Svedbom A., Harvey N., McCloskey E.V. The osteoporosis treatment gap. *J Bone Miner Res*. 2014;29(9):1926–1928. doi: 10.1002/jbmr.2301.
51. Kim S.C., Kim D.H., Mogun H., Eddings W., Polinski J.M., Franklin J.M., Solomon D.H. Impact of the U.S. Food and Drug Administration's safety-related announcements on the use of bisphosphonates after hip fracture. *J Bone Miner Res*. 2016;31(8):1536–1540. doi: 10.1002/jbmr.2832.
52. Elliot-Gibson V., Bogoch E.R., Jamal S.A., Beaton D.E. Practice patterns in the diagnosis and treatment of osteoporosis after a fragility fracture: a systematic review. *Osteoporos Int*. 2004;15(10):767–778. doi: 10.1007/s00198-004-1675-5.
53. Giangregorio L., Papaioannou A., Cranney A., Zytaruk N., Adachi J.D. Fragility fractures and the osteoporosis care gap: an international phenomenon. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;35(5):293–305. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.11.001.
54. Haaland D.A., Cohen D.R., Kennedy C.C., Khalidi N.A., Adachi J.D., Papaioannou A. Closing the osteoporosis care gap: increased osteoporosis awareness among geriatrics and rehabilitation teams. *BMC Geriatr*. 2009;9:28. doi: 10.1186/1471-2318-9-28.
55. Ma Z., Li Y., Zhou M., Huang K., Hu H., Liu X., Xu X. Predictors of Ibandronate Efficacy for the Management of Osteoporosis: A Meta-Regression Analysis. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150203. doi: 10.1371/journal.pone.0150203.
56. Hashimoto S. Clinical efficacy and safety of intravenous ibandronate for primary osteoporosis. *Therap Res*. 2015;36(3):267–272. Available at: https://www.researchgate.net/publication/281979852_Clinical_efficacy_and_safety_of_intravenous_ibandronate_for_primary_osteoporosis.
57. Nakano T., Yamamoto M., Hashimoto J., Tobinai M., Yoshida S., Nakamura T. Higher response with bone mineral density increase with monthly injectable ibandronate 1mg compared with oral risedronate in the MOVER study. *J Bone Miner Metab*. 2016;34(6):678–684. doi: 10.1007/s00774-015-0717-8.
58. Delmas P.D., Adami S., Strugala C., Stakkestad J.A., Reginster J.Y., Felsenberg D. et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(6):1838–1846. doi: 10.1002/art.21918.
59. Reginster J.Y., Adami S., Lakatos P., Greenwald M., Stepan J.J., Silverman S.L. et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(5):654–661. doi: 10.1136/ard.2005.044958.
60. Bianchi G., Czerwinski E., Kenwright A., Burdeska A., Recker R.R., Felsenberg D. Long-term administration of quarterly IV ibandronate is effective and well

- tolerated in postmenopausal osteoporosis: 5-year data from the DIVA study long-term extension. *Osteoporos Int.* 2012;23(6):1769–1778. doi: 10.1007/s00198-011-1793-9.
61. Harris S.T., Blumentals W.A., Miller P.D. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(1):237–245. doi: 10.1185/030079908x253717.
 62. Hou Y., Gu K., Xu C., Ding H., Liu C., Tuoheti Y. Dose-Effectiveness Relationships Determining the Efficacy of Ibandronate for Management of Osteoporosis: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(26):e1007. doi: 10.1097/MD.0000000000001007.
 63. Horikawa A., Miyakoshi N., Hongo M., Kasukawa Y., Kodama H., Shimada Y. A prospective comparative study of intravenous alendronate and ibandronate for the treatment of osteoporosis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(6):e14340. doi: 10.1097/MD.00000000000014340.
 64. Yusuf A.A., Cummings S.R., Watts N.B., Feudjo M.T., Sprafka J.M., Zhou J. et al. Real-world effectiveness of osteoporosis therapies for fracture reduction in post-menopausal women. *Arch Osteoporos.* 2018;13(1):33. doi: 10.1007/s11657-018-0439-3.
 65. Takada J., Wada H., Iba K., Sasaki K., Dohke T., Kanaya K. et al. Combined use of ibandronate and eldecacitol in postmenopausal Japanese women with osteoporosis. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2016;24(3):362–366. doi: 10.1177/1602400318.
 66. Nakamura Y., Suzuki T., Kamimura M., Ikegami S., Uchiyama S., Kato H. Alfacalcidol Increases the Therapeutic Efficacy of Ibandronate on Bone Mineral Density in Japanese Women with Primary Osteoporosis. *Tohoku J Exp Med.* 2017;241(4):319–326. doi: 10.1620/tjem.241.319.
 67. Ono Y., Miyakoshi N., Kasukawa Y., Imai Y., Nagasawa H., Tsuchie H. et al. Micro-CT imaging analysis for the effects of ibandronate and eldecacitol on secondary osteoporosis and arthritis in adjuvant-induced arthritis rats. *Biomed Res.* 2019;40(5):197–205. doi: 10.2220/biomedres.40.197.
 68. Takeda S., Sakai S., Tanaka K., Tomizawa H., Serizawa K., Yogo K. et al. Intermittent Ibandronate Maintains Bone Mass, Bone Structure, and Biomechanical Strength of Trabecular and Cortical Bone After Discontinuation of Parathyroid Hormone Treatment in Ovariectomized Rats. *Calcif Tissue Int.* 2017;101(1):65–74. doi: 10.1007/s00223-017-0255-6.
 69. Chesnut C.H., Skag A., Christiansen C., Christiansen C., Recker R., Stakkestad J.A., Hoiseth A. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004;19(8):1241–1249. doi: 10.1359/JBMR.040325.
 70. Eisman J.A., Civitelli R., Adami S., Czerwinski E., Recknor C., Prince R. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *J Rheumatol.* 2008;35(3):488–497. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18260172>.

Информация об авторах:

Кульчавеня Екатерина Валерьевна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза; 630040, Россия, Новосибирск, Охотская улица, д. 81а; профессор кафедры туберкулеза, Новосибирский государственный медицинский университет; 630099, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; e-mail: urotub@yandex.ru

Трейвиш Любовь Степановна, к.м.н., заведующая поликлиническим акушерско-гинекологическим отделением, врач акушер-гинеколог высшей квалификационной категории, Медицинский центр «Авиценна»; 630099, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; e-mail: ms.lubov_tr@mail.ru

Прокудина Василина Владимировна, акушер-гинеколог, Медицинский центр «Авиценна»; 630099, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; e-mail: pvasilina_83@mail.ru

Information about the authors:

Ekaterina V. Kulchavenya, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis; 81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040, Russia; Professor of the Department of Tuberculosis, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630099, Russia; e-mail: urotub@yandex.ru

Lyubov S. Treyvish, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Polyclinic Obstetrics and Gynecology Department, obstetrician-gynecologist of the highest qualification category, "Avicenna" Medical Center; 7, Dmitrov Ave., Novosibirsk, 630099, Russia; e-mail: ms.lubov_tr@mail.ru

Vasilina V. Prokudina, Obstetrician-Gynecologist, "Avicenna" Medical Center; 7, Dmitrov Ave., Novosibirsk, 630099, Russia; e-mail: pvasilina_83@mail.ru

Особенности состояния здоровья женщин с пролапсом гениталий

Г.И. Телеева✉, e-mail: teleevagulnara@mail.ru, Л.С. Целкович, Р.Б. Балтер, Т.В. Иванова, А.Р. Ибрагимова, А.Ю. Рябов

Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме

Введение. Вопросам опущения половых органов в последние годы уделяется все больше внимания. Во многом это связано с увеличением продолжительности жизни женщин и необходимостью обеспечить им достойное качество жизни, поскольку достаточно часто пролапс сопровождается нарушением функции тазовых органов. В литературе последних лет имеется множество сведений, касающихся недифференцированной дисплазии соединительной ткани – нДСТ. Однако большинство этих исследований рассматривает терапевтические или вертеброневрологические проблемы, в то время как широкое распространение указанной патологии вызывает необходимость дополнительных исследований, касающихся патогенетических механизмов влияния нДСТ на пролапс органов малого таза, что позволит определиться с выбором последующего лечения.

Цель и задачи. Оценить влияние нДСТ на формирование нарушений соматического, гинекологического и репродуктивного здоровья у женщин с пролапсом гениталий.

Материалы и методы. Для выполнения поставленной цели нами обследованы 204 женщины с пролапсом половых органов по классификации POP-Q 2–3 стадии, из которых у 97 была диагностирована нДСТ (основная группа), остальные 107 пациенток составили группу сравнения.

Результаты. Проанализированы анамнестические указания на соматическую, гинекологическую и репродуктивную патологию женщин, а также оценено текущее состояние здоровья пациенток с пролапсом гениталий. Было установлено, что именно нДСТ определяет особенности развития той или иной формы гинекологической патологии и влияет на формирование пролапса гениталий.

Заключение. Наличие нДСТ проявляется в виде различных форм соматических и гинекологических нарушений здоровья на протяжении всей жизни женщин с пролапсом гениталий. При наличии нДСТ возможно развитие пролапса гениталий без акушерской травмы. Все вышеизложенное обуславливает необходимость поиска новых подходов к выбору терапии женщин с пролапсом половых органов и нДСТ.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, пролапс половых органов, тазовое дно, менопауза, родовая травма

Для цитирования: Телеева Г.И., Целкович Л.С., Балтер Р.Б., Иванова Т.В., Ибрагимова А.Р., Рябов А.Ю. Особенности состояния здоровья женщин с пролапсом гениталий. *Медицинский совет.* 2020;(21):210–217. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-210-217.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of the health status of women with genital prolapse

Gulnara I. Teleeva✉, e-mail: teleevagulnara@mail.ru, Lyudmila S. Tselkovich, Regina B. Balter, Tatyana V. Ivanova, Alina R. Ibragimova, Aleksey Yu. Ryabov

Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract

Introduction. In recent years, more and more attention has been paid to the issues of genital prolapse. This is largely due to the increase in women life expectancy and the need to provide them with a decent quality of life, as prolapse is quite often accompanied by dysfunction of the pelvic organs. In recent years, there has been an increasing amount of literature on undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD). However, most of these studies consider therapeutic or vertebro-neurological problems, while the high prevalence rates of this pathology call for additional research on the pathogenetic mechanisms of the effect of UCTD on pelvic organ prolapse, which will allow us to decide on the choice of subsequent treatment.

The purpose and objectives. Assess the effect of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) on the formation of disorders of the somatic, gynecological and reproductive health status in women with genital prolapse.

Materials and methods. To achieve this goal, we examined 204 women with genital prolapse in the POP-Q classification of stage 2–3, of which 97 were diagnosed with UCTD (the main group), and the remaining 107 patients made up the comparison group.

Results. To evaluate the influence of UCTD on the formation of somatic, gynecological and reproductive health disorders in women with genital prolapse. We analyzed anamnestic indications for somatic, gynecological and reproductive pathology of women, as well as assessed the current state of health of patients with genital prolapse. It was found that it is UCTD that determines the development of a particular form of gynecological pathology and affects the formation of genital prolapse.

Conclusion. UCTD manifests as various forms of somatic and gynecological health disorders throughout the life of women with genital prolapse.

Keywords: connective tissue dysplasia, genital prolapse, pelvic floor, menopause, birth trauma

For citation: Teleeva G.I., Tselkovich L.S., Balter R.B., Ivanova T.V., Ibragimova A.R., Ryabov A.U. Features of the health status of women with genital prolapse. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(21):210–217. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-210-217.

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

ВВЕДЕНИЕ

Вопросам опущения половых органов в последние годы уделяется все больше внимания. Во многом это связано с увеличением продолжительности жизни женщин и необходимостью обеспечить им достойное качество жизни, поскольку достаточно часто пролапс сопровождается нарушением функции тазовых органов [1–3]. В литературе последних лет имеется множество сведений, касающихся недифференцированной дисплазии соединительной ткани (нДСТ) [4–6]. Однако большинство этих исследований рассматривает терапевтические или вертеброневрологические проблемы [7], в то время как широкое распространение указанной патологии вызывает необходимость дополнительных исследований, касающихся патогенетических механизмов влияния нДСТ на пролапс органов малого таза, что позволит определиться с выбором последующего лечения [8].

Цель исследования – оценить влияние нДСТ на формирование нарушений соматического, гинекологического и репродуктивного здоровья женщин с пролапсом гениталий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В связи с изложенным нами было оценено состояние здоровья 204 женщин с пролапсом половых органов по классификации POP-Q 2–3-й стадии, из которых у 97 была диагностирована нДСТ (основная группа), остальные 107 пациенток составили группу сравнения. Обследование женщин проводилось нами в условиях «ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина», г. Самара, в соответствии с действующими приказами и протоколами, после получения информированного добровольного согласия на обработку полученных сведений о состоянии здоровья. Все женщины, вошедшие в группы сравнения, находились в менопаузе от 3 до 6 лет. Средний возраст в группах составил 54,2 ($\pm 2,5$) года, в группе сравнения – 56,3 ($\pm 1,9$) года ($p > 0,05$). В момент обследования все женщины находились в менопаузе от 3 до 6 лет.

Диагностика нДСТ проводилась нами путем оценки фенотипических и анамнестических указаний, объединенных в таблицу. Основой разработанной нами таблицы служили существующие классификации авторов: Т.Ю. Смольновой, Д.С. Калмыковой (балльная таблица скрининг-диагностики) и Т.И. Кадуриной (таблица степени тяжести нДСТ) [9, 10].

Нами учитывались наиболее часто встречающиеся в популяции стигмы нДСТ, а также учитывались анамнестические указания на акушерско-гинекологические нарушения здоровья.

Критериями включения в группы было: наличие пролапса половых органов POP-Q 2–3-й степени, менопауза, отсутствие заболеваний, повышающих внутрибрюшное давление и сопровождающихся хроническим кашлем, отсутствие оперативного вмешательства на половых органах.

Критериями исключения из групп являлось: опущение гениталий POP-Q 4-й степени, сохраненная менструальная функция, наличие хронических патологий, повышающих внутрибрюшное давление, наличие в анамнезе операций на половых органах, в том числе гистерэктомии, экстирпации матки, манчестерской операции, а также операции Prolift (MESH-вагинопластика с использованием имплантов). Набор респондентов в группы осуществлялся путем «случай–контроль». Обработка полученных результатов проводилась в соответствии с рекомендациями Т. Ланг, Д. Альтман [11]. Значимость различия количественных данных с нормальным распределением проводилась с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок – рассчитывалось среднее арифметическое и стандартное отклонения $M (SD)$. Для оценки различий критическим уровнем значимости принималось значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Учитывая тот факт, что на состояние тазового дна существенное влияние могут оказывать условия жизни, как социальной, так и трудовой, нами был собран анамнез с выделением факторов, способных оказать возможное влияние на формирование функциональной неспособности тазового дна.

Распределение женщин по уровню образования свидетельствовало о том, что большинство из них имели высшее образование, начального или среднего не регистрировалось ни в одном случае (табл. 1).

- **Таблица 1.** Распределение женщин сравниваемых групп по уровню образования
- **Table 1.** Distribution of women in comparison groups by level of education

Уровень образования	Основная группа (n = 97)		Группа сравнения (n = 107)		P_{1-2}
	Абс.	$M (SD)$	Абс.	$M (SD)$	
Высшее	52	53,6 (5,1)	59	55,1 (4,8)	$> 0,05$
Среднее специальное	45	46,4 (5,1)	48	44,9 (4,8)	$> 0,05$
Итого	97	100%	107	100%	–

Примечание: p_{1-2} – статистическая значимость показателей сравниваемых групп.

Далее нами был проведен анализ условий труда, с которыми сталкивались женщины на протяжении жизни (табл. 2).

Отметим, что тяжелым физическим трудом были заняты только 5,1 (2,3) женщин в основной и 6,5 (2,4) в сравниваемой группе ($p > 0,05$). Остальные пациентки не имели тяжелых физических нагрузок.

Далее нами были проанализированы соматические заболевания, которые также могли оказать влияние на формирование пролапса половых органов (табл. 3).

Рассматривая перенесенную соматическую патологию, отметим, что все указанные состояния носили хронический характер. Часть из имеющихся хронических

- **Таблица 2.** Распределение женщин сравниваемых групп по условиям работы
 ● **Table 2.** Distribution of women in comparison groups according to their working conditions

Характер трудовой деятельности		Основная группа (n = 97)		Группа сравнения (n = 107)		P ₁₋₂
		Абс.	М (SD)	Абс.	М (SD)	
Физический труд	Ручной труд	5	5,1 (2,3)	7	6,5 (2,4)	> 0,05
	Механизированный труд	6	6,2 (2,5)	4	3,7 (1,8)	> 0,05
	Труд на конвейере	11	11,3 (3,2)	12	11,2 (3,1)	> 0,05
	Труд на полуавтоматическом производстве	14	14,4 (3,6)	18	16,8 (3,6)	> 0,05
Умственный труд	Управленческий	3	3,1 (1,8)	4	3,7 (1,8)	> 0,05
	Операторский	26	26,8 (4,5)	27	25,2 (4,2)	> 0,05
	Творческий	3	3,1 (1,8)	3	2,8 (1,6)	> 0,05
	Труд преподавателей, врачей и учащихся	22	22,7 (4,3)	23	21,5 (3,9)	> 0,05
Домохозяйка		7	7,2 (2,6)	9	8,4 (2,7)	> 0,05

Примечание: P₁₋₂ – статистическая значимость показателей сравниваемых групп.

- **Таблица 3.** Соматические заболевания в анамнезе женщин сравниваемых групп
 ● **Table 3.** Anamnesis of somatic diseases in the women of the compared groups

Форма заболевания, код МКБ	Основная группа (n = 97)		Группа сравнения (n = 107)		P ₁₋₂
	Абс.	М (SD)	Абс.	М (SD)	
Остеопороз неуточненный M81.9	29	29,9 (4,6)	11	10,2 (2,9)	< 0,001
Стенокардия I20.0	12	12,4 (3,4)	2	1,9 (1,3)	< 0,001
Гастроэзофагеальный рефлюкс K21	15	15,4 (3,7)	1	0,9 (0,9)	< 0,001
Нарушение толерантности к глюкозе R73.0	9	9,3 (2,9)	5	4,7 (2,0)	> 0,05
Остеохондроз взрослого возраста с локализацией патологии в множественных отделах M42.1	69	68,0 (4,7)	66	64,4 (4,6)	> 0,05
Калькулезный холецистит K81.0	9	9,3 (3,0)	11	10,3 (2,9)	> 0,05
Хронический панкреатит K86.0	7	7,2 (2,6)	10	9,3 (2,8)	> 0,05
Неалкогольный жировой гепатоз K71.3	22	22,6 (4,3)	18	16,8 (3,6)	> 0,05
Ожирение E66	59	60,8 (5,0)	62	57,9 (4,8)	> 0,05
Недифференцированный артрит M13.0	4	4,1 (2,1)	1	0,9 (0,9)	> 0,05
Закупорка и стеноз позвоночной артерии I65.1	3	3,1 (1,8)	3	2,8 (1,6)	> 0,05
Неуточненный атеросклероз I70.9	7	7,2 (2,6)	9	8,4 (2,7)	> 0,05
Варикозное расширение вен нижних конечностей I83	74	76,2 (4,3)	21	19,6 (3,8)	< 0,001
Геморрой 2-й степени K64.1	42	42,3 (5,1)	10	9,3 (2,8)	< 0,001
Болезнь митрального клапана неуточненная I05.9	17	17,5 (3,9)	1	0,9 (0,9)	< 0,001
Кардиомиопатия I43.2	27	27,8 (4,6)	14	13,0 (3,3)	< 0,05
Идиопатическая гипотензия I95.0	6	6,2 (2,5)	22	20,6 (3,9)	< 0,01
Недержание мочи R32	81	83,5 (3,8)	52	48,6 (4,6)	< 0,001
Нефроптоз N28.8	27	27,8 (4,6)	–	–	–
Аномалии положения зубов K07.3	49	50,5 (5,1)	2	1,9 (1,3)	< 0,001
Гастроптоз K31.8	28	28,9 (4,6)	–	–	–
Расстройство вегетативной нервной системы G90.9	63	64,9 (4,9)	3	2,8 (1,6)	< 0,001

Примечание: P₁₋₂ – статистическая значимость показателей сравниваемых групп.

заболеваний являлась проявлением нДСТ и в большей степени присутствовала у пациенток основной группы. К заболеваниям, характеризующим стигмы нДСТ, мы отнесли аномалии положения зубов 50,5 (5,1) и 1,9 (1,3) в сравниваемых группах ($p < 0,001$), гастроптоз – 28,9 (4,6) и 27,8 (4,6), в группе сравнения таких пациенток не было, а также расстройства вегетативной нервной системы – 64,9 (4,9) и 2,8 (1,6) ($p < 0,001$) соответственно.

В основной группе регистрировалось больше таких заболеваний, как болезнь митрального клапана 17,5 (3,9) и 0,9 (0,9), остеопороз 29,9 (4,6) и 10,2 (2,9) ($p < 0,001$) и варикозное расширение вен нижних конечностей 76,2 (4,3) и 19,6 (3,8) ($p < 0,001$) соответственно. По остальным нозологическим формам статистически значимых различий отмечено не было.

Далее нами были рассмотрены перенесенные гинекологические заболевания, которые также могли найти отражение в формировании нарушений функции тазового дна.

Анамнестические указаний на перенесенную гинекологическую патологию отражены в *табл. 4*.

Рассматривая перенесенные гинекологические заболевания, отметим, что в основной группе статистически значимо чаще имелись указания на такие состояния, как обильные частые и нерегулярные менструации 11,3 (3,2) и 1,9 (1,3) ($p < 0,05$), обильные кровотечения в предменопаузном периоде 28,9 (4,6) и 6,5 (2,4) ($p < 0,001$) соответственно. Кроме того, в основной группе было больше пациенток, указывающих на наличие миомы матки и эндометриоза в репродуктивном периоде, – 57,7 (5,0) и 18,6 (4,0). В группе сравнения таких женщин было 32,7 (4,6) и 2,8 (1,6) соответственно ($p < 0,001$). По остальным заболеваниям статистически значимых различий в группах получено не было. Одинаково часто женщины сравниваемых групп указывали на такую патологию, как гиперплазия эндометрия – 9,3 (3,0) пациенток основной

группы и 5,6 (2,2) группы сравнения ($p > 0,05$). В обеих группах имелись указания на длительно текущий хронический аднексит 26,8 (4,5) и 20,6 (3,9) ($p > 0,05$). На «эрозию» шейки матки указывали 76,3 (4,3) и 71,9 (4,4) женщин ($p > 0,05$), а также у 6,2 (2,4) и 3,7 (1,8) пациенток были указания на кисты яичников, которые послужили показанием к оперативному лечению ($p > 0,05$).

Не менее значимой в плане формирования морфофункциональной несостоятельности тазового дна является реализация репродуктивной функции, особенно процессы, связанные с родовой травмой матери [12].

Для оценки влияния перенесенных родов на формирование пролапса половых органов нами были собраны сведения о характере течения родового процесса в группах и об исходах беременностей. Отметим, что всего беременностей у женщин в основной группе было 492 (среднее значение $5,1 \pm 1,4$ на 1 женщину), в группе сравнения – 559 (среднее значение $5,2 \pm 1,7$ на 1 женщину) ($p > 0,05$). Прервались беременности (медицинский аборт, самопроизвольный выкидыш с последующим выскабливанием полости матки) у 286 (среднее значение $2,9 \pm 0,7$ на 1 женщину) и 343 (среднее значение $3,2 \pm 0,6$ на 1 женщину) соответственно ($p > 0,05$). Остальные беременности закончились родами. Из них кесаревым сечением – 42 (среднее значение $0,4 \pm 0,1$ на 1 женщину) в основной и 39 (среднее значение $0,36 \pm 0,2$ на 1 женщину) в группе сравнения ($p > 0,05$). Остальные женщины рожали через естественные родовые пути. Двоен не было ни в одном случае. Особенности течения естественных родов отражены нами в *табл. 5*.

Анализируя сведения о характере течения родов, отметим, что ни одна женщина из обеих групп не указывала на разрыв промежности 4-й степени с вовлечением прямой кишки или уретры. Вместе с тем в обеих группах достаточно часто (почти половина женщин в каждой группе) указывали на перенесенную родовую травму промежности. Причем разрывы промежности 3-й степени

● **Таблица 4.** Гинекологический анамнез женщин с пролапсом гениталий

● **Table 4.** Gynecological history of women with genital prolapse

Форма заболевания, код МКБ	Основная группа (n = 97)		Группа сравнения (n = 107)		P ₁₋₂
	Абс.	М (SD)	Абс.	М (SD)	
Миома матки D25	56	57,7 (5,0)	35	32,7 (4,6)	< 0,001
Эндометриоз N80	18	18,6 (4,0)	3	2,8 (1,6)	< 0,001
Хронический аднексит N70.9	26	26,8 (4,5)	22	20,6 (3,9)	> 0,05
«Эрозия» шейки матки N88	74	76,3 (4,3)	77	71,9 (4,4)	> 0,05
Неуточненная киста яичника N83.2	6	6,2 (2,4)	4	3,7 (1,8)	> 0,05
Гиперплазия эндометрия N85.0-85.1	9	9,3 (3,0)	6	5,6 (2,2)	> 0,05
Обильные кровотечения в перименопаузном периоде N92.4	28	28,9 (4,6)	7	6,5 (2,4)	< 0,001
Обильные частые и нерегулярные менструации N92	11	11,3 (3,2)	2	1,9 (1,3)	< 0,05
Бесплодие N97	5	5,1 (2,3)	1	0,9 (0,9)	> 0,05

Примечание: P₁₋₂ – статистическая значимость показателей сравниваемых групп.

● **Таблица 5.** Характеристика естественных родов в анамнезе женщин сравниваемых групп
 ● **Table 5.** Characteristics of natural childbirth in the anamneses of the women from the compared groups

Форма заболевания, код МКБ	Основная группа (n = 97), всего родов 157		Группа сравнения (n = 107), всего родов 177		P ₁₋₂
	Абс.	М (SD)	Абс.	М (SD)	
Роды одноплодные с использованием акушерского пособия O83	5	3,1 (1,4)	7	3,9 (1,4)	> 0,05
Разрыв промежности 1-й степени в процессе родоразрешения O70.0	64	40,7 (3,9)	78	44,1 (3,7)	> 0,05
Периуретральный разрыв с вовлечением уретры O71.5	3	1,9 (1,1)	2	1,1 (0,7)	> 0,05
Разрыв средней, верхней трети стенки влагалища O71.4	6	3,8 (1,5)	7	3,9 (1,5)	> 0,05
Разрыв промежности 2-й степени в процессе родоразрешения O71.0	8	5,1 (1,8)	9	5,1 (1,7)	> 0,05
Разрыв промежности 3-й степени в процессе родоразрешения O70.2	5	3,2 (1,4)	4	2,3 (1,1)	> 0,05
Разрыв промежности в процессе родоразрешения неуточненный O70.9	21	13,4 (2,7)	24	8,5 (2,1)	> 0,05
Акушерский разрыв шейки матки O71.3	18	11,5 (2,6)	15	8,5 (2,1)	> 0,05
Акушерская травма неуточненная O71.9	11	7,0 (2,0)	9	5,1 (1,7)	> 0,05
Расхождение швов промежности O90.1	7	4,5 (1,7)	10	5,6 (1,7)	> 0,05
Гематома акушерской хирургической раны O90.2	3	1,9 (1,1)	2	1,1 (0,8)	> 0,05
Не было осложнений	6	3,8 (1,5)	10	5,6 (1,7)	> 0,05

Примечание: P₁₋₂ – статистическая значимость показателей сравниваемых групп.

отметили только 3,2 (1,4) пациенток в основной и 2,3 (1,1) пациенток в группе сравнения ($p > 0,05$).

Кроме того, у 1,9 (1,1) пациенток основной группы и у 1,1 (0,8) пациенток группы сравнения ($p > 0,05$) послеродовой период осложнился формированием гематомы, по поводу которой было произведено повторное хирургическое вмешательство на промежности.

На акушерский разрыв шейки матки указали 11,5 (2,6) и 8,5 (2,1) пациенток соответственно ($p > 0,05$); 3,1 (1,4) и 3,9 (1,4) ($p > 0,05$) женщинам были проведены акушерские пособия, поскольку роды были в тазовом предлежании. Без хирургических вмешательств в родах и, соответственно, последующих осложнений обошлись 3,8 (1,5) женщин основной группы и 5,6 (1,7) пациенток группы сравнения ($p > 0,05$). Отметим, что, несмотря на то что роды проходили в различных медицинских учреждениях, общее число перенесенных осложнений не имело статистически значимых различий в сравниваемых группах.

Что касается сопутствующей пролапсу соматической патологии, то заболевания, имевшие хронический характер, остались практически в неизменном виде, однако добавились состояния, которые существенно влияли на выбор тактики лечения. У некоторых женщин появились противопоказания к проведению хирургической коррекции пролапса (табл. 6).

В перечень сопутствующих заболеваний добавились такие, как гипертоническая болезнь 43,2 (5,1) в основной и 41,1 (4,8) в сравниваемой группе ($p > 0,05$); хрониче-

ская ишемическая болезнь сердца 19,6 (4,0) и 1,9 (1,3) ($p < 0,001$) соответственно, сахарный диабет 2-го типа: в основной группе – у 18,6 (4,0) женщин, в группе сравнения – у 1,9 (1,3) ($p < 0,001$) женщин и доброкачественная дисплазия молочной железы: 60,8 (5,0) и 43,0 (4,8) соответственно ($p < 0,05$).

Относительно сопутствующей пролапсу гинекологической патологии на момент обследования женщин сравниваемых групп следует отметить, что менопауза внесла свои коррективы и изменила структуру гинекологической патологии (табл. 7).

Статистически значимые различия были получены по таким нозологическим формам, как миома матки – 57,7 (5,0) женщин в основной группе и 32,7 (4,6) в группе сравнения ($p < 0,001$); лейкоплакия вульвы – 8,2 (2,8) и 0,9 (0,9) ($p < 0,05$); цервицит с наличием или без эрозии или эктропиона – 26,8 (4,5) и 10,3 (2,9) ($p < 0,01$) соответственно. По таким состояниям, как менопауза и климактерическое состояние, атрофический вагинит, полип цервикального канала, гипертрофия шейки матки и атрофия вульвы, статистически значимых различий нами получено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя полученные данные по перенесенным и сопутствующим заболеваниям женщин сравниваемых групп, можно сделать вывод, что у женщин с нДСТ среди нозологических форм соматической патологии превали-

● **Таблица 6.** Структура сопутствующей соматической патологии женщин сравниваемых групп

● **Table 6.** Structure of comorbid somatic pathology in the women of the compared groups

Форма заболевания, код МКБ	Основная группа (n = 97)		Группа сравнения (n = 107)		P ₁₋₂
	Абс.	М (SD)	Абс.	М (SD)	
Остеопороз неуточненный M81.9	29	29,9 (4,6)	11	10,2 (2,9)	< 0,001
Стенокардия I20.0	12	12,4 (3,4)	2	1,9 (1,3)	< 0,001
Хроническая ишемическая болезнь сердца неуточненная I25.9	19	19,6 (4,0)	2	1,9 (1,3)	< 0,001
Гастроэзофагеальный рефлюкс K21	15	15,4 (3,7)	1	0,9 (0,9)	< 0,001
Нарушение толерантности к глюкозе R73.0	9	9,3 (2,9)	5	4,7 (2,0)	> 0,05
Сахарный диабет 2-го типа E11	18	18,6 (4,0)	2	1,9 (1,3)	< 0,001
Остеохондроз взрослого возраста с локализацией патологии во множественных отделах M42.1	69	68,0 (4,7)	66	64,4 (4,6)	> 0,05
Хронический панкреатит K86.0	7	7,2 (2,6)	10	9,3 (2,8)	> 0,05
Неалкогольный жировой гепатоз K71.3	22	22,6 (4,3)	18	16,8 (3,6)	> 0,05
Ожирение E66	59	60,8 (5,0)	62	57,9 (4,8)	> 0,05
Недифференцированный артрит M13.0	4	4,1 (2,1)	1	0,9 (0,9)	> 0,05
Закупорка и стеноз позвоночной артерии I65.1	3	3,1 (1,8)	3	2,8 (1,6)	> 0,05
Неуточненный атеросклероз I70.9	7	7,2 (2,6)	9	8,4 (2,7)	> 0,05
Варикозное расширение вен нижних конечностей I83	74	76,2 (4,3)	21	19,6 (3,8)	< 0,001
Геморрой 2–3-й степени K64.2	42	42,3 (5,1)	10	9,3 (2,8)	< 0,001
Болезнь митрального клапана неуточненная I05.9	17	17,5 (3,9)	1	0,9 (0,9)	< 0,001
Гипотиреоз E01	10	10,3 (3,1)	13	12,2 (3,2)	> 0,05
Гипертензивная болезнь сердца I11.0	42	43,2 (5,1)	44	41,1 (4,8)	> 0,05
Недержание мочи R32	79	81,4 (3,9)	48	44,9 (4,8)	> 0,05
Нефроптоз N28.8	11	11,3 (3,2)	2	1,9 (1,3)	< 0,05
Аномалии положения зубов K07.3	49	50,5 (5,1)	2	1,9 (1,3)	< 0,001
Гастроптоз K31.8	28	28,9 (4,6)	–	–	–
Расстройство вегетативной нервной системы G90.9	63	64,9 (4,9)	3	2,8 (1,6)	< 0,001
Доброкачественная дисплазия молочной железы N60	59	60,8 (5,0)	46	43,0 (4,8)	< 0,05

Примечание: P₁₋₂ – статистическая значимость показателей сравниваемых групп.

● **Таблица 7.** Структура гинекологической патологии в момент обследования женщин сравниваемых групп

● **Table 7.** Structure of gynaecological pathology at the time of examination in women of the compared groups

Форма заболевания, код МКБ	Основная группа (n = 97)		Группа сравнения (n = 107)		P ₁₋₂
	Абс.	М (SD)	Абс.	М (SD)	
Миома матки D25	56	57,7 (5,0)	35	32,7 (4,6)	< 0,001
Менопауза и климактерическое состояние у женщины N95.1	48	49,5 (5,1)	43	40,2 (4,8)	> 0,05
Атрофический вагинит N95.2	55	56,7 (5,1)	59	55,1 (4,8)	> 0,05
Лейкоплакия вульвы N90.4	8	8,2 (2,8)	1	0,9 (0,9)	< 0,05
Цервицит с наличием или без эрозии или эктропиона N72	26	26,8 (4,5)	11	10,3 (2,9)	< 0,01
Полип шейки матки N84.1	4	4,1 (2,0)	6	5,6 (2,2)	> 0,05
Старые разрывы шейки матки N88.1	21	21,6 (4,2)	17	15,9 (3,6)	> 0,05
Стриктура и стеноз шейки матки N88.2	5	5,2 (2,3)	8	7,5 (2,6)	> 0,05
Гипертрофическое удлинение шейки матки N88.4	17	17,5 (3,9)	22	20,6 (3,9)	> 0,05
Атрофия вульвы N90.5	4	4,1 (2,0)	5	4,7 (2,0)	> 0,05

Примечание: P₁₋₂ – статистическая значимость показателей сравниваемых групп.

руют состояния, связанные с нарушением формирования соединительной ткани, причем большинство этих состояний сопровождают женщину на протяжении всей жизни и могут служить стигмами нДСТ. Что касается перенесенной и сопутствующей гинекологической патологии, то у пациенток с нДСТ в репродуктивном периоде имеют место нарушения менструального цикла и развитие миомы матки, что, возможно, связано с сосудистыми нарушениями, которые также являются стигмами нДСТ. Что касается непосредственных возможных причин развития пролап-

са органов малого таза, то большинство исследователей традиционно относят к ним родовые травмы половых органов. Однако полученные нами данные указывают на отсутствие достоверно значимых различий в частоте и структуре полученных родовых травм, что позволяет предположить, что особенности течения пролапса в большей степени зависят от наличия или отсутствия нДСТ. 

Поступила / Received 06.10.2020

Поступила после рецензирования / Revised 27.10.2020

Принята в печать / Accepted 06.12.2020

Список литературы

1. Буянова С.Н., Савельев С.В., Петрова В.Д., Муравьева Т.Г., Федорова А.А., Лукашенко С.Ю., Шойбонов Б.Б. Роль дисплазии соединительной ткани в патогенезе пролапса гениталий и недержания мочи. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2005;5(5):19–23. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23070587>.
2. Доброхотова Ю.Э. Проплапс гениталий и недержание мочи: возможности терапии. *Consilium medicum*. 2016;18(6):94–97. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/prolaps-genitaliy-i-nederzhanie-mochi-vozmozhnosti-terapii>.
3. Колесникова С.Н., Дубинская Е.Д., Бабичева И.А. Влияние ранних форм пролапса тазовых органов на качество жизни женщин репродуктивного возраста. *Академический журнал Западной Сибири*. 2016;12(1):65–67. Режим доступа: <https://readera.org/vlijanie-rannih-form-prolapsa-tazovyh-organov-na-kachestvo-zhizni-zhenshin-140221799>.
4. Беженар В.Ф., Богатырева Е.В., Павлова Н.Г. *Проплапс тазовых органов у женщин: этиология, патогенез, принципы диагностики. Пособие для врачей*. СПб.: Изд-во Н-Л; 2010. 48 с.
5. Awwad J., Sayegh R., Yeretizian J., Deeb M.E. Prevalence, risk factors, and predictors of pelvic organ prolapse: a community-based study. *Menopause*. 2012;19(11):1235–1241. doi: 10.1097/gme.0b013e31826d2d94.
6. Barber M.D., Maher C. Epidemiology and outcome assessment of pelvic organ prolapsed. *Int Urogynecol J*. 2013;24(11):1783–1790. doi: 10.1007/s00192-013-2169-9.
7. Тимофеева Е.П., Карцева Т.В., Рябченко Т.И., Скосырева Г.А. Современные представления о синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012;4(1):112–115. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/>
8. Аполихина И.А., Чочуева А.С., Саидова А.С., Горбунова Е.А., Кagan И.И. Современные подходы к диагностике и консервативному лечению пролапса гениталий у женщин в практике гинеколога. *Акушерство и гинекология*. 2017;3(3):26–33. doi: 10.18565/aig.2017.3.26-33.
9. Ильина И.Ю., Маликова В.О., Дзобова Э.М., Доброхотова Ю.Э. Особенности экстрагенитального статуса у женщин с пролапсом гениталий в сочетании с дисплазией соединительной ткани. *Вестник РГМУ*. 2012;3(3):25–28. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-ekstragenitalnogo-statusa-u-zhenschin-s-prolapsom-genitaliy-v-sochetanii-s-displaziey-soedinitelnoy-tkani/viewer>.
10. Кан Н.Е., Амирасланов Э.Ю., Тютюнник В.Л. Балльная шкала недифференцированной дисплазии соединительной ткани в прогнозировании акушерских осложнений. *Акушерство и гинекология*. 2014;7(3):38–42. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Ballnaya-shkala-nedifferencirovannoi-displazii-soedinitelnoi-tkani-v-prognozirovanii-akusherskih-oslozhenii.html>.
11. Ланг Т., Алтман Д. Основы описания статистического анализа в статьях, публикуемых в биомедицинских журналах. Руководство «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе (САМПЛ)». *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2014;1(15):11–16. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovy-opisaniya-statisticheskogo-analiza-v-statyah-publikuemyh-v-biomeditsinskih-zhurnalakh-rukovodstvo-statisticheskiiy-analiz-i>.
12. Аполихина И.А., Чочуева А.С., Гус А.И., Игнатьева А.А., Бычкова А.Е. Современные подходы к диагностике повреждений структур тазового дна в родах. *Акушерство и гинекология*. 2018;7(7):20–25. doi: 10.18565/aig.2018.7.20-25.
13. Buyanova S.N., Savelev S.V., Petrova V.D., Muraveva T.G., Fedorova A.A., Lukashenko S.Yu., Shoyboinov B.B. The role of connective tissue dysplasia in the pathogenesis of genital prolapse and urinary incontinence. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetric-Gynecologist*. 2005;5(5):19–23. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23070587>.
14. Dobrokhotova Yu.E. Genital prolapse and urinary incontinence: therapy options. *Consilium medicum*. 2016;18(6):94–97. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/prolaps-genitaliy-i-nederzhanie-mochi-vozmozhnosti-terapii>.
15. Kolesnikova S.N., Dubinskaya E.D., Babicheva I.A. Impact of early forms of pelvic organ prolapse on the quality of life of women of reproductive age. *Akademicheskii zhurnal Zapadnoy Sibiri = Academic Journal of West Siberia*. 2016;12(1):65–67. (In Russ.) Available at: <https://readera.org/vlijanie-rannih-form-prolapsa-tazovyh-organov-na-kachestvo-zhizni-zhenshin-140221799>.
16. Bezenar V.F., Bogatyreva E.V., Pavlova N.G. *Pelvic organ prolapse in women: etiology, pathogenesis, principles of diagnosis. Manual for physicians*. Saint Petersburg: N-L; 2010. 48 p. (In Russ.).
17. Awwad J., Sayegh R., Yeretizian J., Deeb M.E. Prevalence, risk factors, and predictors of pelvic organ prolapse: a community-based study. *Menopause*. 2012;19(11):1235–1241. doi: 10.1097/gme.0b013e31826d2d94.
18. Barber M.D., Maher C. Epidemiology and outcome assessment of pelvic organ prolapsed. *Int Urogynecol J*. 2013;24(11):1783–1790. doi: 10.1007/s00192-013-2169-9.
19. Timofeyeva E.P., Kartseva T.V., Ryabichenko T.I., Skosyeva G.A. Present-day views of undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome. *Rossiyskiy Vestnik Perinatology and Pediatrics = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2012;4(1):112–115. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-predstavleniya-o-sindrome-nedifferentsirovannoy-displazii-soedinitelnoy-tkani>.
20. Apolikhina I.A., Chochueva A.S., Saidova A.S., Gorbunova E.A., Kagan I.I. Modern approaches to diagnosis and conservative treatment of genital prolapse in women in the practice of gynecologist. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2017;3(3):26–33. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2017.3.26-33.
21. Ilyina I.Yu., Malikova V.O., Dzhobava E.M., Dobrokhotova Yu.E. Features of extragenital pathology in women with genital prolapse in conjunction with the connective tissue dysplasia. *Vestnik RGMU = Bulletin of RSMU*. 2012;3(3):25–28. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-ekstragenitalnogo-statusa-u-zhenschin-s-prolapsom-genitaliy-v-sochetanii-s-displaziey-soedinitelnoy-tkani/viewer>.
22. Kan N.E., Amirasanov E.Yu., Tyutyunnik V.L. A rating scale of undifferentiated connective tissue dysplasia in predicting obstetric complications. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2014;7(3):38–42. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Ballnaya-shkala-nedifferencirovannoi-displazii-soedinitelnoi-tkani-v-prognozirovanii-akusherskih-oslozhenii.html>.
23. Lang T., Altman D. Basic statistical reporting for articles published in clinical medical journals: the SAMPL Guidelines. In: Smart P., Maisonneuve H., Polderman A. (eds.) *Science Editors' Handbook*, European Association of Science Editors, 2013. Available at: <https://www.equator-network.org/wp-content/uploads/2013/07/SAMPL-Guidelines-6-27-13.pdf>.
24. Apolikhina I.A., Chochueva A.S., Gus A.I., Ignatyeva A.A., Bychkova A.E. Current approaches to diagnosing damages to the pelvic floor structures during childbirth. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;7(7):20–25. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2018.7.20-25.

References

Информация об авторах:

Телеева Гульнара Измитдиновна, врач акушер-гинеколог, врач ультразвуковой диагностики, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; ORCID: 0000-0003-0578-5663; e-mail: teleevagulnara@mail.ru

Целкович Людмила Савельевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №2, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; ORCID: 0000-0002-0605-5104; e-mail: tselkovich@list.ru

Балтер Регина Борисовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №2, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e-mail: regina.balter@yandex.ru

Иванова Татьяна Владимировна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e-mail: ivanovaobstgyn@rambler.ru

Ибрагимова Алина Ришатовна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e-mail: ibr_alina@mail.ru

Рябов Алексей Юрьевич, ординатор кафедры акушерства и гинекологии №2, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e-mail: zhorik.26@mail.ru

Information about the authors:

Gulnara I. Teleeva, Obstetrician-Gynaecologist, Ultrasound Specialist, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; ORCID: 0000-0003-0578-5663; e-mail: teleevagulnara@mail.ru

Lyudmila S. Tselkovich, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; ORCID: 0000-0002-0605-5104; e-mail: tselkovich@list.ru

Regina B. Balter, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; e-mail: regina.balter@yandex.ru

Tatyana V. Ivanova, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; e-mail: ivanovaobstgyn@rambler.ru

Alina R. Ibragimova, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; e-mail: ibr_alina@mail.ru

Aleksey Yu. Ryabov, Resident of Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; e-mail: zhorik.26@mail.ru

Витамин D – стратегический удар по коронавирусной инфекции

В.В.Салухов, ORCID: 0000-0003-1851-0941, e-mail: vlasaluk@yandex.ru

Е.А. Ковалевская✉, ORCID: 0000-0002-3784-8473, e-mail: fiil-elena@yandex.ru

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

Мир находится во власти пандемии новой вирусной инфекции COVID-19. В настоящее время количество пациентов во всем мире не только не снижается, а, наоборот, прогрессивно нарастает. Лечение и профилактика SARS-CoV-2 являются главной задачей мирового здравоохранения. Крайне необходимы эффективные и безопасные методы терапии и профилактики, которые могут снизить риск заражения, уменьшить тяжесть течения инфекционного процесса и смертность от этого тяжелого заболевания. Витамин D известен своей классической ролью в поддержании минеральной плотности костной ткани. В настоящее время все более выявляются его внескелетные эффекты. Например, отмечено его существенное влияние на иммунную систему организма и модуляцию как врожденного, так и адаптивного иммунитета с регуляцией воспалительного каскада. В данном обзоре рассмотрены известные механизмы воздействия витамина D на клеточный и гуморальный иммунитет и прямую противовирусную защиту организма и его потенциальную модулирующую роль в вакцинной иммуногенности. Представлены данные проведенных обсервационных и рандомизированных клинических исследований, доказывающих позитивное влияние колекальциферола на частоту и тяжесть сезонных вирусных респираторных заболеваний. Описан механизм проникновения и развития коронавируса в организм человека, изменения иммунной системы и гуморальных факторов защиты организма на фоне SARS-CoV-2. Уточнены группы пациентов, имеющие наибольший риск заражения коронавирусом и более тяжелого течения инфекционного процесса в зависимости от возраста и сопутствующих заболеваний. Также проанализированы и обобщены данные современных исследований, убедительно продемонстрировавших, что оптимальный уровень витамина D в крови оказывает благотворное влияние на снижение риска заражения и тяжесть течения инфекций дыхательных путей, включая COVID-19. Приведены дозы и схемы терапии витамином D на фоне вирусных инфекций, включая COVID-19, опираясь на опыт предыдущих и текущих исследований и положения существующих руководств.

Ключевые слова: витамин D, 25(OH)D, ангиотензинпревращающий фермент, COVID-19, SARS-CoV-2, цитокиновый шторм, кателицидин, коронавирус, пневмония

Для цитирования: Салухов В.В., Ковалевская Е.А. Витамин D – стратегический удар по коронавирусной инфекции. *Медицинский совет*. 2020;(21):218–228. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-218-228.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Vitamin D is a strategic blow to coronavirus infection

Vladimir V. Salukhov, ORCID: 0000-0003-1851-0941, e-mail: vlasaluk@yandex.ru

Elena A. Kovalevskaya✉, ORCID: 0000-0002-3784-8473, e-mail: fiil-elena@yandex.ru

Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

The world is in the grip of the pandemic of the new viral infection COVID-19. The number of patients around the world is not only not decreasing, but also progressively increasing. Treatment and prevention of SARS-CoV-2 is a major global healthcare challenge. Effective and safe methods of treatment and prevention are urgently needed that can reduce the risk of infection, reduce the risk of developing the infectious process and mortality from this serious disease in addition to quarantine. Vitamin D is known for its classic role in maintaining bone mineral density. Currently, its contribution has been more and more studied. For example, the immune system is important, as well as adaptive immunity and regulation of the inflammatory cascade. In these reviews, the mechanisms of the effect of vitamin D on cellular and humoral immunity and direct antiviral defense of the body were discovered, and its potential modules – the role in vaccine immunogenicity. The data of observational and randomized clinical trials proving the positive effect of colecalciferol on the frequency and severity of seasonal viral respiratory diseases are presented. The mechanism of penetration and development of coronavirus in the human body, changes in the immune system and humoral factors of the body's defense against the background of the course of SARS-CoV-2. Coronavirus and more severe course is an infectious process depending on age and associated diseases. In this article, we analyze and summarize the data of modern studies, in which it is proved that the level of vitamin D in the blood has a beneficial effect on the content of vitamins D in the body's immune and antiviral defense and its role in reducing the risk of infection and the severity of pathological diseases, including COVID-19. Discussion of the doses and regimens of vitamin D therapy against viral infections, including COVID-19, is based on the experience of previous and ongoing studies and guidelines.

Keywords: vitamin D, 25 (OH) D, angiotensin converting enzyme, ACE, COVID-19, SARS-CoV-2, cytokine storm, cathelicidin, coronavirus, pneumonia

For citation: Salukhov V.V., Kovalevskaya E.A. Vitamin D is a strategic blow to coronavirus infection. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):218–228. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-218-228.

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

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире впервые за 50 лет проблема неинфекционных болезней, таких как сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, как фактор инвалидизации и смертности населения отошла на второй план. Всемирная пандемия новой вирусной инфекции, именуемой как SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2 (коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром), стала серьезным испытанием для системы здравоохранения любого государства с точки зрения организации одномоментного оказания эффективной медицинской помощи большому количеству зараженных.

Группа коронавирусов известна достаточно давно – с 1965 г. [1]. Периодически данные о вспышках коронавирусных респираторных заболеваний описаны в различных литературных источниках. Так, в 2003 г. в Азии и Канаде вирус SARS-CoV вызвал эпидемию ТОРС – тяжелого острого респираторного синдрома, заболеваемость которым составила более 8 тыс. человек, закончившаяся смертельным исходом для 774 пациентов. Заболевание, вспышка которого произошла в 2012 г., вызванное представителем подсемейства бетакоронавирусов – MERS-CoV, характеризовалось уже более высокой летальностью (из 1 154 подтвержденных случаев заражения почти половина смертельных исходов) и получило название «ближневосточный респираторный синдром» (Middle East Respiratory Syndrome) [2, 3].

Однако текущая пандемия продемонстрировала еще более глобальный масштаб распространения, в современных реалиях это самое массовое заболевание за последние полвека (нет инфицированных лишь в Антарктиде). Так, по данным ВОЗ, в мире в настоящее время насчитывается более 32 млн заболевших, из них более 900 тыс. с летальным исходом. В России, согласно официальным статистическим подсчетам, к середине сентября 2020 г. число заболевших составляет уже более миллиона человек, а смертельные исходы зарегистрированы в более чем 20 тыс. случаев [4].

Как и другие коронавирусы, SARS-CoV-2 является зооантропонозным несегментированным вирусом с одноцепочечной РНК. SARS-CoV-2 связывается с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) на пневмоцитах 1-го и 2-го типов [5]. В связи с этим наиболее распространенные симптомы Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) включают лихорадку, кашель и одышку с прогрессированием пневмонии и/или сепсиса в более критических случаях [6]. Самые тяжелые случаи заболевания могут привести к выраженной гипоксемии и необходимости искусственной вентиляции легких. Это провоспалительное состояние способно привести к тяжелому синдрому высвобождения цитокинов (так называемому «цитокиновому шторму»), вызванному, вероятно, нарушением регуляции иммунного ответа, включающим гиперпродукцию интерлейкина (ИЛ) ИЛ-6, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), гамма-интерферона (ИНФ-гамма), ИЛ-1 β и других сигнальных молекул

воспаления. Синдром высвобождения цитокинов создает угрозу возникновения и прогрессирования жизнеугрожающего острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), причем интервал времени между первым и вторым событием может составлять менее 1 сут. [7]. Текущие показатели летальности постоянно корректируются, поскольку мы взаимодействуем с патогеном, вызвавшим пандемию, в реальном времени. В зависимости от уровня системы здравоохранения, экономического положения страны летальность при этом заболевании варьируется от 1,5 до 15,0% и более. Причем повышенному риску развития COVID-19 тяжелого течения с более высокой летальностью подвержены люди пожилого возраста и пациенты с такими хроническими заболеваниями, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких и некоторые другие [5, 8].

Исследовать новый коронавирус, научиться регулировать его репликацию и найти эффективные методы терапии и профилактики – в настоящее время приоритет всего мирового сообщества. По мере изучения этого нового заболевания и результатов медикаментозного воздействия на вирус оптимизируются подходы к его терапии, происходит пересмотр схем лечения и эффективность лекарственных препаратов. Так, подвергаются серьезному сомнению озвученные ранее «антиковидные» свойства препаратов для лечения малярии, которые не изменяют продолжительность репликации вируса и, обладая кардиотоксическими свойствами, увеличивают частоту сердечно-сосудистых событий [9]. Также противоречивы данные исследований, изучавших эффективность противовирусных препаратов, применяемых у пациентов с ВИЧ-инфекцией [10].

В связи с отсутствием сегодня действенных лекарственных средств научное сообщество активно разрабатывает эффективные и общедоступные стратегии борьбы с новой коронавирусной инфекцией, включающие использование иммуномодуляторов, которые позволяют реализовать более успешную защиту от коронавируса, снижают тяжесть и осложнения COVID-19. Возможно, именно поэтому такое внимание приковано сегодня к витамину D, известного своим влиянием на резистентность человека.

ВИТАМИН D И РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Общеизвестно, что синтезируясь в коже и/или поступая в организм с пищей, витамин D преобразуется в более активные метаболиты путем сложных превращений в печени, почках и периферических тканях. В печени под действием фермента 25-гидроксилазы он превращается в 25-гидроксиколекальциферол (кальцидиол) (25(OH)D), являющийся основной формой витамина в организме. Затем на уровне митохондрий в почках и периферических тканях кальцидиол повторно гидроксилируется с помощью фермента 1- α -гидроксилазы (CYP27B1) в наиболее активный метаболит – 1,25-дигидроксикальциферол (кальцитриол) (1,25(OH) $_2$ D). Инактивация кальци-

триола происходит при воздействии фермента 24-гидроксилазы (CYP24A1). Эффекты витамина D, как одного из основных регуляторов костного метаболизма, регулярно дополняются новыми данными [11].

Сезонность многих вирусных инфекций связана с низкими концентрациями 25(OH)D в результате низких доз ультрафиолетового облучения из-за зимы в умеренном климате и сезона дождей в тропическом климате (инфекция респираторно-синцитиального вируса, вируса гриппа и проч.) [12–14]. Тем не менее пик заболеваемости вирусом MERS зарегистрирован во II квартале апреля – июне [15]. Такое нетипичное распространение заболеваемости можно объяснить, вероятно, как осуществлением хаджа, так и тем фактом, что концентрации 25(OH)D показывают незначительные сезонные колебания на Ближнем Востоке [16]. В тропиках сезонность больше связана с дождливыми периодами (низкие дозы ультрафиолета), например для гриппа.

Предполагается, что более высокие дозы ультрафиолетового излучения связаны с более высокими концентрациями 25(OH)D, что приводило к снижению степени активности цитокиновой бури и гибели бактерий и вирусов, которые участвуют в пневмонии. Так, проведенное в период 1900–1948 гг. масштабное исследование показало, что более высокий уровень смертности был выявлен у афроамериканцев, чем у европеоидов. Причины, по которым летальность была выше для больных негроидной расы, чем для европеоидов, может заключаться в том, что они обладают более высокими уровнями хронических заболеваний, чаще живут в регионах с неблагоприятной экологической обстановкой, а более сильная пигментация кожи приводит к снижению синтеза 25(OH)D [17].

В результате многочисленных исследований показана взаимосвязь сниженной концентрации витамина D (25(OH)D) с более высокой частотой развития острых респираторных вирусных заболеваний (ОРВИ), в т. ч. тяжелых респираторных вирусных инфекций [18]. По данным исследователей, проанализировавших рандомизированные клинические исследования (РКИ) с участием более 10 тыс. пациентов, установлено, что прием колекальциферола у пациентов с недостатком/дефицитом витамина D снижает заболеваемость ОРВИ в среднем на 12% [19].

При этом у ученых не сложилось однозначного суждения в отношении уровня витамина D, ниже которого происходит снижение резистентности к вирусной инфекции.

Ирландское проспективное исследование по проблемам старения (TILDA) с участием 8 172 взрослых жителей в возрасте 50 лет и старше показало, что витамин D играет важную роль в профилактике респираторных инфекций, сокращении использования антибиотиков и укреплении иммунного системного ответа на инфекции [20].

Вместе с тем метаанализ 25 РКИ с участием 11 321 пациента, проведенный в 2017 г., показал, что прием витамина D оказывает профилактическое влияние на развитие острой инфекции верхних дыхательных путей при условии крайне низкого исходного уровня (<10 нг/мл) 25(OH)D [19].

Однако, по данным других исследований эффективный иммунный ответ в отношении вирусной инфекции проявляется уже при концентрации 25(OH)D более 23 нг/мл [21]. Помимо профилактической роли колекальциферола, выявлена зависимость сниженной концентрации витамина D и тяжести течения респираторной инфекции: пациенты с уровнем ниже 30 нг/мл более часто требовали проведения неинвазивной кислородотерапии и искусственной вентиляции легких [22].

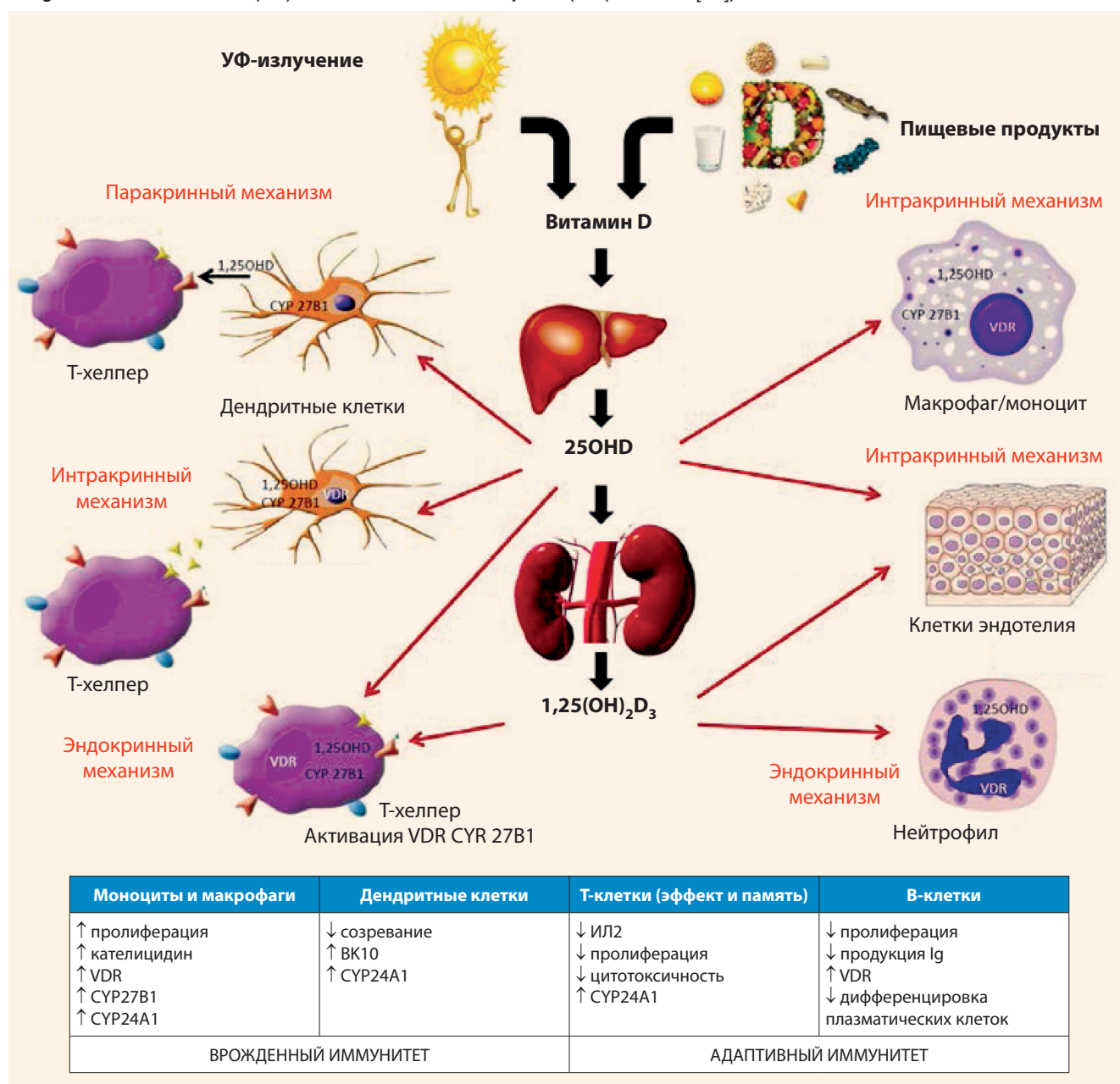
ВИТАМИН D И ИММУННАЯ СИСТЕМА

Основными компонентами иммунной системы являются В-лимфоциты, происходящие из костного мозга, и Т-лимфоциты, поступающие из тимуса, которые образуют часть адаптивной иммунной системы; в свою очередь, макрофаги, дендритные клетки (ДК), гранулоциты и натуральные киллеры (NK) составляют врожденный иммунитет. В ответ на неизвестные или чужеродные антигены, независимо от их происхождения (например, вирусы), клеточный компонент иммунной системы продуцирует ряд цитокинов, среди которых воспалительные цитокины ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО-альфа и ИНФ-гамма. Обычно клетки врожденного иммунитета сначала опознают антигены через свои toll-подобные рецепторы (ТЛР), которые, в свою очередь, после активации индуцируют выработку растворимых медиаторов, оказывающих системные эффекты. Фагоциты (т. е. макрофаги, нейтрофилы и NK-клетки), с их способностью поглощать чужеродные частицы, играют центральную роль в реализации неспецифического врожденного иммунного ответа. После проникновения патогена врожденный иммунный ответ вызывает активацию Т- и В-лимфоцитов, которые увеличивают силу и фокус иммунного ответа. Этот процесс называется адаптивным иммунным ответом, потому что он организован вокруг продолжающейся атаки патогена и адаптирован к нюансам чужеродных антигенов. Следовательно, адаптивный иммунитет обеспечивает узкоспециализированную и специфическую систему защиты от одного конкретного антигена. И наоборот, это мало влияет на атаку, связанную с другим антигеном [23].

Обнаружение того, что большинство иммунных клеток могут экспрессировать рецепторы к витамину D (VDR) и часть из них активирует фермент CYP27B1, породило идею о том, что кальцитриол может оказывать плеiotропное позитивное действие на иммунитет человека [24, 25]. Как показано на *рис. 1*, витамин D оказывает влияние на оба компонента иммунной системы, и эти эффекты реализуются не только классическим эндокринным путем. Действительно, также важно учитывать интракринные (т. е. действие внутри клетки) и паракринные сигнальные пути (т. е. межклеточные связи), при которых клетка генерирует сигнал, чтобы вызвать изменения в соседних клетках, оказывая влияния на их деятельность или дифференцировку [26].

Благодаря этим путям витамин D способен модулировать врожденный и адаптивный иммунитет как иммунный переключатель, который трудно включить, но легко

● **Рисунок 1.** Механизм влияния 25(OH)D на иммунитет (адапт. из [23])
 ● **Figure 1.** Mechanism of 25(OH)D action in the immune system (adapted from [23])



отключить. Действительно, колекальциферол улучшает надлежащую связь с иммунной системой, затрудняя запуск воспалительного ответа на чужеродные антигены, а также облегчает выключение воспалительного каскада после его инициирования [26–29].

Механизм влияния 25(OH)D на иммунитет представлен на *рис. 1*.

Влияние витамина D на врожденный иммунный ответ выражается различными механизмами. Клетки иммунной системы (как показано в верхней части *рис. 1*), моноциты/макрофаги и ДК непосредственно используют циркулирующий 25(OH)D для интракринного метаболизма. Помимо фагоцитоза чужеродного антигена, эти клетки также распознают антигены через свои ТЛР, кото-

рые после активации регулируют экспрессию генов, кодирующих VDR и CYP27B1, вызывая локальное увеличение 1,25(OH)₂D [30]. В ДК интракринная активность витамина D ингибирует их созревание и тем самым модулирует функцию Т-лимфоцитов (компонента адаптивного иммунитета). Нейтрофилы, которые не экспрессируют CYP27B1, вероятно, подвержены прямому влиянию активной формы витамина D, синтезируемой почками. В нижней части *рис. 1* представлен общий обзор того, как кальцидиол (25(OH)D) и кальцитриол (1,25(OH)₂D) модулируют моноциты и макрофаги и, вызывая активацию ДК, усиливают производство растворимых медиаторов, пролиферацию и созревание, а также экспрессию рецепторов клеточной мембраны через эндокринные, паракринные и

интракринные механизмы [31]. Кальцитриол, в свою очередь, ингибирует экспрессию ТЛР, вызывающих состояние гиперреактивности антиген-индуцированных молекулярных каскадов. Это можно рассматривать как механизм отрицательной обратной связи, самоограничивающий чрезмерную активацию ТЛР и воспалительный процесс [32]. Точно также эпителиальные клетки, трофобласты и децидуальные макрофаги способны реагировать на интракринное гидроксигирование 25(OH)D, чтобы стимулировать антибактериальный ответ [33].

В моноцитах/макрофагах активация ТЛР индуцирует экспрессию VDR и интракринную продукцию 1,25(OH)₂D, в результате чего активизируется синтез антимикробных пептидов: кателицидина и бета-дефенсина эпителиальными клетками дыхательных путей. Человеческий бета-дефенсин 2 может служить хемоаттрактантом для других воспалительных клеток, т. е. вызывать их хемотаксис (перемещение) к месту внедрения патогена. Кателицидин, встраиваясь в белковую оболочку вируса, нарушает целостность мембраны и разрушает его РНК внутри клетки. При исследовании уровня кателицидина у пациентов с сепсисом установлено, что его концентрация гораздо ниже, чем у здоровых добровольцев [34]. Наряду с этим, кателицидин убивает проникающие патогены, нарушая их клеточные мембраны, и нейтрализует биологическую активность эндотоксинов, что и потенцирует защиту от респираторных заболеваний [27, 35]. Помимо этого, витамин D увеличивает проницаемость капилляров, что способствует оптимизации проникновения медиаторов воспаления в точку инвазии инфекционного агента [36].

Показано, что синтез активного кальцитриола из циркулирующего 25(OH)D также важен для адаптивного иммунного ответа как Т-клеток, так и В-клеток. Как показано на *рис. 1*, внутриклеточная активация 25(OH)D посредством ингибирования созревания дендритных клеток уменьшает пролиферацию Т-клеток [37]. Наряду с этим, кальцитриол репрессирует транскрипцию генов, ответственных за синтез цитокинов (ИНФ-гамма), вызывая, в свою очередь, снижение клеточно-опосредованного иммунитета и продуцирование антител В-клетками [38].

Предполагается, что активная форма витамина D оказывает дифференцированное воздействие на активированные и покоящиеся В-клетки с, вероятно, различными эффектами в соответствии с индивидуальными уровнями сыворотки 1,25(OH)₂D [39]. Действительно, ингибирующие эффекты, опосредованные регуляцией VDR, как показано на *рис. 1* (внизу), требуют определенного уровня активации VDR, чтобы вызвать антипролиферативный эффект. Витамин D ограничивает продолжающуюся пролиферацию и модулирует ответы В-клеток, снижает выработку иммуноглобулинов М и G. Однако его влияние на дифференцировку плазматических клеток является результатом подавления продолжающейся пролиферации В-клеток, что необходимо до того, как происходит стадия их дифференцировки [23]. Другие мишени для В-клеток, модулированные 1,25(OH)₂D, включают ИЛ-10 (противовоспалительный цитокин) и рецепторы хемокинов, что позволяет предположить, что ответы В-клеток на

влияние витамина D распространяются на регуляцию иммунитета слизистой оболочки [31].

В результате можно сделать вывод, что 1,25(OH)₂D разнонаправленно действует на иммунный ответ: ослабляет чрезмерно активные реакции адаптивной защитной системы, одновременно усиливая врожденный иммунный ответ [26].

Помимо этого, 25(OH)D обладает антиоксидантными свойствами, а также способен влиять на процесс уменьшения длины теломера и стабильность ДНК, что, в свою очередь, может оказать позитивный эффект при инфекционном процессе [40].

В эпителии бронхолегочной системы 25(OH)D активирует продукцию ингибитора ядерного фактора «каппа-би» (NF-κB), усиливая тем самым противовирусное действие ИНФ-гамма, что особенно важно при ОРВИ. Таким образом, витамин D ингибирует системную воспалительную реакцию при ОРВИ в эпителии дыхательных путей, не снижая противовирусный иммунный ответ [27].

ВИТАМИН D И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ

Некоторые вирусные заболевания, и прежде всего COVID-19, могут привести к нарушению регуляции иммунной системы и развитию «цитокинового шторма» – жизнеугрожающего синдрома высвобождения воспалительных цитокинов, таких как интерферон-гамма, ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО-α [7]. Это определяет риск развития тяжелой пневмонии, а в перспективе – формирование сепсиса, ОРДС, полиорганной недостаточности [41–43].

Путем подавления провоспалительных (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-α) и активизации противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов витамин D может предотвратить это серьезное осложнение коронавирусной инфекции. По данным некоторых исследователей, подобные эффекты более выражены при длительном приеме низких доз витамина D, чем при применении больших болюсных доз [44]. Кроме того, продолжительная терапия витамином D в малых дозах снижает риск развития его токсических эффектов [28].

ВИТАМИН D И COVID-19

Патология COVID-19 включает в себя сложное взаимодействие между SARS-CoV-2 и иммунной системой организма. Кальцитриол оказывает выраженное воздействие на ось АПФ2/ангиотензин (Ang(1-7))/MasR с усилением экспрессии АПФ2 [45]. АПФ2 является рецептором клетки-хозяина, ответственным за инвазию инфекции SARS-CoV-2. Обнаружено, что АПФ2 имеет сродство к S-гликопротеинам SARS-CoV-2, таким образом, в результате взаимодействия вируса с этим рецептором коронавируса проникает в клетку [46]. Наряду с этим, сам SARS-CoV-2 может ингибировать АПФ2, что приводит к накоплению Ang(1-7) и брадикинина с развитием ОРДС [47]. С этой точки зрения, вероятно, что риск заражения коронавирусом может быть выше при недостаточности колекальциферола.

Вирус SARS-CoV-2, обладая особой иммунотропностью, активирует продукцию провоспалительных цитокинов. Однако в условиях адекватной концентрации 25(OH)D модуляция макрофагов предотвращает синтез слишком большого количества цитокинов и хемокинов [48].

Напротив, другие исследователи предполагают, что витамин D повышает регуляцию АПФ2. Хотя это может сыграть определенную роль, уменьшая степень тяжести COVID-19, это может привести к увеличению риска заражения. Необходимы дополнительные исследования взаимосвязи между витамином D и рецептором АПФ2 для изучения влияния этого взаимодействия на риск заражения и течение COVID-19 [49, 50].

K. Kuba et al. определили, что более высокий уровень АПФ2 связан с лучшими исходами коронавирусной инфекции, а в дыхательной системе АПФ2 защищает от острого повреждения легких [51].

X. Xie et al. описано, что снижение АПФ2 было относительно небольшим в группах молодого и среднего возраста (25% для мужского пола и 18% для женского соответственно), но содержание АПФ2 снижается на 67% и даже выше у пожилых самок крыс и на 78% у пожилых самцов по сравнению с более молодыми группами. Это уменьшение АПФ2 с возрастом, более выраженное у мужского пола, коррелируется с параллельным увеличением смертности от COVID-19 среди пожилых пациентов мужского населения [52].

Возможная роль витамина D для клинических и эпидемиологических характеристик заболеваний, связанных с повышенным риском летальности COVID-19, представлена в *таблице* [53]. Большинство полезных эффектов витамина D взяты из наблюдательных исследований забо-

● **Таблица.** Связь концентрации витамина D и тяжести заболевания

● **Table.** Correlation between vitamin D levels and disease severity

Характеристика	Связь с витамином D
Тяжелые случаи пневмонии	Интенсивная корреляция
Увеличение риска сепсиса	Интенсивная корреляция
Риск ОРДС	Интенсивная корреляция
Увеличение концентрации противовоспалительных ИЛ-6	Интенсивная корреляция
Увеличение С-реактивного белка	Интенсивная корреляция
Риск сердечной недостаточности	Интенсивная корреляция
Начало эпидемии COVID-19 в декабре 2019 г. в Китае, распространение в основном в страны северных широт	Низкий уровень витамина D
Более высокая смертность пожилых пациентов	Частота хронических заболеваний увеличивается с возрастом; витамин D играет роль в снижении риска хронических заболеваний
Более высокая смертность у пациентов с диабетом, артериальной гипертензией, сердечно-сосудистыми и респираторными заболеваниями	Более низкий 25(OH)D может быть связан с повышенным риском заболеваемости

леваемости или распространенности в отношении концентраций 25(OH)D в сыворотке. РКИ, сравнивающие результаты для участников, получавших лечение или получавших плацебо, предпочтительнее для установления причинно-следственной связи с результатами для здоровья.

Тем не менее некоторые РКИ по применению витамина D не доказывают, что его прием снижает риск заболевания [54]. Причины отсутствия согласия между наблюдательными исследованиями и РКИ, по-видимому, обусловлены несколькими факторами, в т. ч. включением участников с относительно исходно высокими концентрациями 25(OH)D и использованием низких доз витамина D, а не измерением исходного уровня и достигнутых концентраций 25(OH)D.

Другим фактором, влияющим на иммунный ответ, является снижение 1,25(OH)₂D, активного метаболита витамина D, с увеличением возраста.

Так, по результатам исследования Seneca концентрации 25(OH)D в разных странах в условиях пандемии SARS-CoV-2 было установлено, что средний уровень витамина D в сыворотке 10,4 нг/мл – в Испании, 11,2 нг/мл – в Италии и 18 нг/мл – в Скандинавских странах у пожилых людей. В Швейцарии средний уровень колекальцитриола у пациентов в домах престарелых составлял 9,2 нг/мл. В Италии у 76% женщин старше 70 лет средний уровень 25(OH)D был ниже 12 нг/мл. Эти страны с большим количеством случаев COVID-19 и пожилых людей – это группа с самым высоким риском заболеваемости и смертности при SARS-CoV-2 [55].

Возможная причина увеличения летальных исходов с возрастом может заключаться в большом количестве хронических заболеваний у пожилых пациентов. Например, глобальная распространенность сахарного диабета увеличивается примерно с 1% в возрасте до 20 лет, до ~10% в 45 лет и до 19% в 65 лет, снижаясь до 14% к 95 годам [56]. В нескольких исследованиях сообщается, что пациенты с хроническими заболеваниями демонстрируют более низкие концентрации 25(OH)D, чем здоровые люди. Исследование, проведенное в Италии, показало, что у мужчин с хронической обструктивной болезнью легких средние концентрации 25(OH)D составляли 16 нг/мл, тогда как у женщин – 13 нг/мл [57]. По данным исследователей из Южной Кореи, установлено, что у пациентов с внебольничной пневмонией средняя концентрация 25(OH)D при поступлении составляла 8–14 нг/мл [58]. По данным иранского исследования верифицировано, что у больных с артериальной гипертензией концентрация 25(OH)D была ниже, чем у контрольной группы пациентов: мужчины – 11–13 против 11–21 нг/мл; женщины – 10–13 против 11–20 нг/мл [59].

Кроме того, некоторые фармацевтические препараты снижают концентрации сыворотки 25(OH)D. Такие лекарства включают противоэпилептические, противоопухолевые препараты, антибиотики, противовоспалительные средства, гипотензивные средства, антиретровирусные препараты. Таким образом, у пациентов, принимающих эти группы препаратов по поводу сопутствующих заболеваний, повышается риск дефицита витамина D [60].

Связь, наблюдаемая в проведенных исследованиях, возможно, объясняет роль витамина D в профилактике COVID-19 или, скорее всего, в потенциальной защите приема колекальциферола от более негативных последствий инфекции.

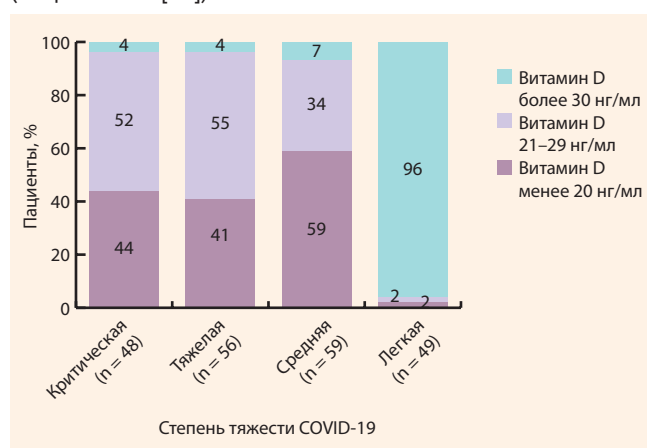
Однако недавно был опубликован краткий релиз обсервационного британского исследования с участием 341 484 пациентов, из них у 656 была подтверждена инфекция COVID-19 и 203 умерли. Целью данного исследования было изучить связь витамина D и тяжести и смертности от COVID-19. В результате были получены противоречивые данные. Изначально дефицит витамина D был однозначно связан с более высоким риском смерти от COVID-19, но после поправки факторов, искажающих результаты, данная зависимость подтверждена не была. Недостаточность витамина D также не была связана с риском смерти от COVID-19 [61]. Кроме того, анализ связи между витамином D и подтвержденной инфекцией COVID-19 с использованием неизменяемой и многофакторной регрессии Пуассона не выявил многовариантной связи концентрации витамина D с инфекцией COVID-19 [62].

Вместе с тем, по данным филиппинских исследователей, при оценке корреляции витамина D и степени тяжести COVID-19 у 212 пациентов были установлены следующие закономерности: уровень 25(OH)D в крови у пациентов с легким исходом заболевания составил 31,2 нг/мл, при коронавирусной инфекции средней степени – 27,4 нг/мл. В тяжелых случаях уровень витамина D находился в пределах 21,2 нг/мл, а у пациентов в критическом состоянии был снижен до 17,1 нг/мл, что свидетельствует о четкой взаимосвязи между содержанием витамина D и тяжестью коронавирусной инфекции. Данные представлены на рис. 2 [63].

В настоящее время Институт здоровья населения в Лондоне с коллегами из университетов по всей Великобритании проводит метаанализ исследований 2017 г. для инициации суммарного исследования

● **Рисунок 2.** Зависимость тяжести COVID-19 от концентрации 25(OH)D (адапт. из [63])

● **Figure 2.** Dependence of COVID-19 severity on 5(OH)D levels (adapted from [63])



COVIDENCE UK, чтобы выяснить, как факторы питания и образа жизни могут влиять на передачу SARS-CoV-2, тяжесть заболевания COVID-19, скорость выздоровления и любые другие долгосрочные последствия инфекции. Планируется включить не менее 12 000 человек и получить промежуточные результаты к середине лета 2020 г. [64]. Несмотря на энтузиазм к исследованию, A.R. Martineau прагматичен: «В лучшем случае дефицит витамина D будет лишь одним из многих факторов, влияющих на определение исхода COVID-19, но это проблема, которую можно исправить безопасно и дешево; нет никаких недостатков, о которых можно говорить, и есть веские основания полагать, что это может быть выгодно. Наши неопубликованные предварительные данные показывают, что два из трех участников COVIDENCE UK не принимают дополнительно витамин D».

Одно обсервационное исследование сообщило, что 38 нг/мл – это подходящая концентрация для снижения риска пневмонии [65]. Хотя степень защиты, как правило, увеличивается при повышении концентрации 25(OH)D, оптимальный диапазон, по-видимому, находится в интервале 40–60 нг/мл (100–150 нмоль/л). Чтобы достичь этого уровня, примерно половине населения необходимо принимать по меньшей мере 2000–5000 МЕ/сут колекальциферола [66]. Различные дозировки препарата были изучены для достижения концентрации 25(OH)D 30 нг/мл. Например, в одном исследовании использовалась еженедельная или двухнедельная доза, составляющая 100 000–200 000 МЕ в течение 8 нед. (1 800 или 3 600 МЕ/сут). [67] Однако для достижения концентрации 40–60 нг/мл потребовались бы более высокие нагрузочные дозы. Таким образом, целесообразно предположить, что доза 25(OH)D 10 000 МЕ/сут эффективна для быстрого повышения уровня колекальциферола до целевого диапазона 40–60 нг/мл. Чтобы поддерживать этот уровень после первого месяца терапии, дозу можно снизить до 5 000 МЕ/сут [66]. В недавнем обзоре предложено использовать нагрузочные дозы витамина D в 200 000–300 000 МЕ в капсулах по 50 000 МЕ для снижения риска и тяжести COVID-19 [68].

Анализ распространенности дефицита витамина D во всем мире показал, что из-за неадекватных данных клинических испытаний уровень 25(OH)D > 50 нмоль/л или 20 нг/мл, следовательно, является первичной целью лечения, хотя некоторые данные предполагают эффективность профилактики ОРВИ для более высоких целевых значений. Концентрация 25(OH)D 20 нг/мл является достаточной для снижения риска ОРВИ, но уровень витамина D выше 30 нг/мл ассоциирован со сниженным риском развития рака, сахарного диабета 2-го типа и неблагоприятных исходов беременности [69].

В 2011 г. Институт медицины США выпустил руководства по витамину D и кальцию [70]. Согласно этим рекомендациям прием витамина D рекомендован в дозе 600 МЕ/сут для лиц младше, а 800 МЕ/сут – для лиц старше 70 лет с целью поддержания концентрации 25(OH)D в сыворотке 20 нг/мл (50 нмоль/л) или выше. Также рекомендована максимальная доза применения

колекальциферола: 4 000 МЕ/сут, частично из-за проблем, связанных с наблюдательными исследованиями, в которых обнаружилась U-образная зависимость концентрации 25(OH)D от исхода для здоровья [71]. Вместе с тем доза колекальциферола может корректироваться в зависимости от иных условий: генетические факторы, здоровье пищеварительной системы, вес и исходная концентрация 25(OH)D. Примерно для половины населения доза 5 000 МЕ/сут витамина D или 30 000–35 000 МЕ/нед эффективна для достижения концентрации 25(OH)D до 40 нг/мл, что может привести к снижению риска развития ОРВИ у людей с экстремальной недостаточностью витамина D [72].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренные здесь результаты проведенных исследований носят противоречивый характер, но тем не менее свидетельствуют об ассоциации более высоких concentra-

ций 25(OH)D со снижением риска заражения, тяжести течения инфекции и смерти от гриппа и других ОРВИ, SARS-CoV-2 и пневмонии. Пиковый сезон заболеваемости этими инфекциями обычно возникает, когда концентрации 25(OH)D самые низкие. Таким образом, применение витамина D в целях профилактики следует начинать (или увеличивать дозы принимаемого препарата) за несколько месяцев до сезона наибольшего заболевания ОРВИ, чтобы повысить концентрацию 25(OH)D до диапазона, необходимого для предотвращения вирусных заболеваний.

Гипотеза о том, что применение витамина D может снизить риск заболеваемости, тяжесть течения и смертность от гриппа и COVID-19, должна получить подтверждение или быть опровергнута только в крупномасштабных РКИ, после комплексного анализа данных с исключением других действующих факторов.



Поступила / Received 03.07.2020
Поступила после рецензирования / Revised 22.07.2020
Принята в печать / Accepted 28.11.2020

Список литературы

- Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Коронавирусы человека (Nidovirales, Coronaviridae): возросший уровень эпидемической опасности. *Лечащий врач*. 2013;(10):49–55. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2013/10/15435832>.
- Zaki A.M., van Boheemen S., Bestebroer T.M., Osterhaus A.D., Fouchier R.A. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1814–1820. doi: 10.1056/NEJMoa1211721.
- De Groot R.J., Baker S.C., Baric R.S., Brown C.S., Drosten C., Enjuanes L. et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the coronavirus study group. *J Virol*. 2013;87(14):7790–7792. doi: 10.1128/JVI.01244-13.
- Жиленко В.Ю. Анализ влияния пандемии COVID-19 на экономику России. В: *Актуальные проблемы менеджмента, экономики и экономической безопасности: материалы II Международной научной конференции. Костанай, 28–30 сентября 2020 г.* Чебоксары: Среда; 2020. С. 66–70. Режим доступа: https://phsreda.com/cv/article/96394/discussion_platform.
- Sun P., Lu X., Xu C., Sun W., Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol*. 2020;92(6):548–551. doi: 10.1002/jmv.25722.
- Jiang F., Deng L., Zhang L., Cai Y., Cheung C.W., Xia Z. Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med*. 2020;25(5):1545–1549. doi: 10.1007/s11606-020-05762-w.
- Canna S.W., Behrens E.M. Making sense of the cytokine storm: A conceptual framework for understanding, diagnosing, and treating hemophagocytic syndromes. *Pediatr Clin North Am*. 2012;59(2):329–344. doi: 10.1016/j.pcl.2012.03.002.
- Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41(2):145–151. (In Chinese) doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
- Mehra M.R., Ruschitzka F., Patel A.N. Retraction-Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020;395(10240):1820. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31324-6.
- Alhazzani W., Møller M.H., Arabi Y.M., Loeb M., Gong M.N., Fan E. et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med*. 2020;48(6):e440–e469. doi: 10.1097/CCM.00000000000004363.
- Салухов В.В., Ковалевская Е.А., Курбанова В.В. Костные и внекостные эффекты витамина D, а также возможности медикаментозной коррекции его дефицита. *Медицинский совет*. 2018;(4):90–99. doi: 10.21518/2079-701X-2018-4-90-99.
- Cannell J.J., Vieth R., Umhau J.C., Holick M.F., Grant W.B., Madronich S. et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect*. 2006;134(6):1129–1140. doi: 10.1017/S0950268806007175.
- Nam H.H., Ison M.G. Respiratory syncytial virus infection in adults. *BMJ*. 2019;366:l5021. doi: 10.1136/bmj.l5021.
- Feng X., Guo T., Wang Y., Kang D., Che X., Zhang H. et al. The vitamin D status and its effects on life quality among the elderly in Jinan, China. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016;62:26–29. doi: 10.1016/j.archger.2015.09.002.
- Nassar M.S., Bakhrebah M.A., Meo S.A., Alsuaibeyl M.S., Zaher W.A. Global seasonal occurrence of middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(12):3913–3918. doi: 10.26355/eurrev_201806_15276.
- Grant W.B., Fakhoury H.M.A., Karras S.N., Al Anouti F., Bhattoa H.P. Variations in 25-Hydroxyvitamin D in Countries from the Middle East and Europe: The Roles of UVB Exposure and Diet. *Nutrients*. 2019;11(9):2065. doi: 10.3390/nu11092065.
- Feigenbaum J.J., Muller C., Wrigley-Field E. Regional and Racial Inequality in Infectious Disease Mortality in U.S. Cities, 1900–1948. *Demography*. 2019;56(4):1371–1388. doi: 10.1007/s13524-019-00789-z.
- Fairchok M., Schofield C., Chen W.J., Pugh M., Bigg H., Arnold J.C., Millar E.V. Inverse Correlation between 25-OH Vitamin D Levels and Severity of Viral Respiratory Illness in Infants. *J Infect Dis Epidemiol*. 2017;3(2):030. doi: 10.23937/2474-3658/1510030.
- Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L., Greenberg L., Aloia J.F., Bergman P. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583.
- McGarrigle C.A., Ward M., Scarlett S., Kenny R.A. *The contributions of the over 70s to Irish society: results from wave 5 of the Irish longitudinal study on ageing*. Trinity College Dublin; 2020. Available at: https://tilda.tcd.ie/publications/reports/pdf/Report_Over70sContribution.pdf.
- Fiona M. Vitamin-D and COVID-19: do deficient risk a poorer outcome? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(7):570. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30183-2.
- Guo C., Rosocha E., Lowry M., Borregaard N., Gombart A. Curcumin induces human cathelicidin antimicrobial peptide gene expression through the vitamin D receptor-independent pathway. *J Nutr Biochem*. 2013;24(5):754–759. doi: 10.1016/j.jnutbio.2012.04.002.
- Labg P.O., Aspinall R. Can We Translate Vitamin D Immunomodulating Effect on Innate and Adaptive Immunity to Vaccine Response? *Nutrients*. 2015;7(3):2044–2060. doi: 10.3390/nu7032044.
- White J.H. Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012;13(1):21–29. doi: 10.1007/s11154-011-9195-z.
- Каронова Т.Л., Вашукова М.А., Гусев Д.А., Головатюк К.А., Гринев Е.Н. Витамин D как фактор повышения иммунитета и снижения риска развития острых респираторных вирусных инфекций и COVID-19. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(3):295–303. doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-295-303.
- Lang P.O., Samaras N., Samaras D., Aspinall R. How important is vitamin D in preventing infections? *Osteoporos Int*. 2013;24(5):1537–1553. doi: 10.1007/s00198-012-2204-6.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Фролова Д.Е., Лапочкина Н.П., Лиманова О.А. О противовирусных эффектах витамина D. *Медицинский совет*. 2020;(3):152–158. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-152-158.

28. Gruber-Bzura B.M. Vitamin D and Influenza-Prevention or Therapy? *Int J Mol Sci.* 2018;19(8):2419. doi: 10.3390/ijms19082419.
29. Di Rosa M., Malaguarnera M., Nicoletti F., Malaguarnera L. Vitamin D3: a helpful immune-modulator. *Immunology.* 2011;134(2):123–139. doi: 10.1111/j.1365-2567.2011.03482.x.
30. Liu P.T., Stenger S., Li H., Wenzel L., Tan B.H., Krutzik S.R. et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006;311(5768):1770–1773. doi: 10.1126/science.1123933.
31. Van Belle T.L., Gysemans C., Mathieu C. Vitamin D in autoimmune, infectious and allergic diseases: A vital player? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(4):617–632. doi: 10.1016/j.beem.2011.04.009.
32. Sadeghi K., Wessner B., Laggner U., Ploder M., Tamandl D., Friedl J. et al. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *Eur J Immunol.* 2006;36(2):361–370. doi: 10.1002/eji.200425995.
33. Christakos S., Ajibade D.V., Dhawan P., Fechner A.J., Mady L.J. Vitamin D: Metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39(2):243–253. doi: 10.1016/j.ecl.2010.02.002.
34. Jeng L., Yamshchikov A.V., Judd S.E., Blumberg H.M., Martin G.S., Ziegler T.R., Tangpricha V. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Transl Med.* 2009;7:28. doi: 10.1186/1479-5876-7-28.
35. Agier J., Efenberger M., Brzezinska-Blaszczak E. Cathelicidin impact on inflammatory cells. *Cent Eur J Immunol.* 2015;40(2):225–235. doi: 10.5114/ceji.2015.51359.
36. Gal-Tanamy M., Bachmetov L., Ravid A., Koren R., Erman A., Tur-Kaspa R., Zemel R. Vitamin D: An innate antiviral agent suppressing hepatitis C virus in human hepatocytes. *Hepatology.* 2011;54(5):1570–1579. doi: 10.1002/hep.24575.
37. Van Etten E., Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;97(1–2):93–101. doi: 10.1016/j.jsbmb.2005.06.002.
38. Sun J. Vitamin D and mucosal immune function. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010;26(6):591–595. doi: 10.1097/MOG.0b013e32833d4b9f.
39. Chen S., Sims G.P., Chen X.X., Gu Y.Y., Chen S., Lipsky P.E. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol.* 2007;179(3):1634–1647. doi: 10.4049/jimmunol.179.3.1634.
40. Meehan M., Penckofer S. The role of vitamin D in the aging adult. *J Aging Gerontol.* 2014;2(2):60–71. doi: 10.12974/2309-6128.2014.02.02.1.
41. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
42. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
43. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
44. Boucher B.J. The problems of vitamin D insufficiency in older people. *Aging Dis.* 2012;3(4):313–329. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23185713>.
45. Cui C., Xu P., Li G., Qiao Y., Han W., Geng C. et al. Vitamin D receptor activation regulates microglia polarization and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats and angiotensin II-exposed microglial cells: role of renin-angiotensin system. *Redox Biol.* 2019;26:101295. doi: 10.1016/j.redox.2019.101295.
46. Letko M., Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for lineage B β -coronaviruses, including 2019-nCoV. *bioRxiv.* 2020;22:2020.01.22.915660. doi: 10.1101/2020.01.22.915660.
47. Hanff T.C., Harhay M.O., Brown T.S., Cohen J.B., Mohareb A.M. Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System? A Call for Epidemiologic Investigations. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):870–874. doi: 10.1093/cid/ciaa329.
48. Helming L., Böse J., Ehrchen J., Schiebe S., Frahm T., Geffers R. et al. 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D3 is a potent suppressor of interferon gamma-mediated macrophage activation. *Blood.* 2005;106(13):4351–4358. doi: 10.1182/blood-2005-03-1029.
49. Rashedi J., Mahdavi Poor B., Asgharzadeh M. Vitamin D3 Administration to Patients with Confirmed COVID-19. *Iran J Public Health.* 2020;49(S1):141–142. doi: 10.18502/ijph.v49iS1.3690.
50. Ghavidelarestani M., Honardoost M., Khamseh M.E. Role of Vitamin D in Pathogenesis and Severity of COVID-19 infection. 2020. doi: 10.20944/preprints202004.0355.v1.
51. Kuba K., Imai Y., Penninger J.M. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2006;6:271–276. doi: 10.1016/j.coph.2006.03.001.
52. Xie X., Chen J., Wang X., Zhang F., Liu Y. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sci.* 2006;78(19):2166–2171. doi: 10.1016/j.lfs.2005.09.038.
53. Grant W.B., Lahore H., McDonnell S.L., Baggerly C.A., French C.B., Aliano J.L., Bhattos H.P. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients.* 2020;12(4):988. doi: 10.3390/nu12040988.
54. Autier P., Mullie P., Macacu A., Dragomir M., Boniol M., Coppens K. et al. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: A systematic review of meta-analyses and randomized trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(12):986–1004. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30357-1.
55. Lips P., Cashman K.D., Lamberg-Allardt C., Bischoff-Ferrari H.A., Obermayer-Pietsch B., Bianchi M.L. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(4):23–54. doi: 10.1530/EJE-18-0736.
56. Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S., Huang Y., da Rocha Fernandes J.D., Ohlrogge A.W., Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;158:271–281. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.023.
57. Malinowski A., Masoero M., Bellocchia M., Ciureda A., Solidoro P., Mattei A. et al. Severe vitamin D deficiency is associated with frequent exacerbations and hospitalization in COPD patients. *Respir Res.* 2014;15(1):131. doi: 10.1186/s12931-014-0131-0.
58. Kim H.J., Jang J.G., Hong K.S., Park J.K., Choi E.Y. Relationship between serum vitamin D concentrations and clinical outcome of community-acquired pneumonia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(6):729–734. doi: 10.5588/ijtld.14.0696.
59. Naghshtabrizi B., Borzouei S., Bigvand P., Seifrabiei M.A. Evaluation of the Relationship between Serum 25-Hydroxy Vitamin D and Hypertension in Hamadan, Iran-A Case Control Study. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(7):LC01–LC03. doi: 10.7860/JCDR/2017/25522.10187.
60. Grober U., Kisters K. Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism. *Dermatoendocrinol.* 2012;4(2):158–166. doi: 10.4161/derm.20731.
61. Hastie C.E., Mackay D.F., Ho F., Celis-Morales C.A., Katikireddi S.V., Niedzwiedz C.L. et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):561–565. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.050.
62. Claire E.H., Jill P., Naveed S. Short Communication: Vitamin D and COVID-19 infection and mortality in UK Biobank. *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.06.26.20140921.
63. Alipio M. Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients Infected with Coronavirus-2019 (COVID-19). *SSRN Electron J.* 2020. doi: 10.2139/ssrn.3571484.
64. Torjesen I. Covid-19: Public health agencies review whether vitamin D supplements could reduce risk. *BMJ.* 2020;369:m2475. doi: 10.1136/bmj.m2475.
65. Sabetta J.R., DePetrillo P., Cipriani R.J., Sardin J., Burns L.A., Landry M.L. Serum 25-hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS One.* 2010;5(6):e11088. doi: 10.1371/journal.pone.0011088.
66. Heaney R.P., Davies K.M., Chen T.C., Holick M.F., Barger-Lux M.J. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(1):204–210. doi: 10.1093/ajcn/77.1.204.
67. van Groningen L., Opdenoordt S., van Sorge A., Telting D., Giesen A., de Boer H. Cholecalciferol loading dose guideline for vitamin D-deficient adults. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(4):805–811. doi: 10.1530/EJE-09-0932.
68. Wimalawansa S.J. Global epidemic of coronavirus-COVID-19: What we can do to minimize risks. *Eur J Biomed Pharm Sci.* 2020;7(3):432–438. Available at: https://www.researchgate.net/publication/340102912_Global_epidemic_of_coronaviruses-COVID-19_What_can_we_do_to_minimize_risks_-EJBPS.
69. Grant W.B., Al Anouti F., Moukayed M. Targeted 25-hydroxyvitamin D concentration measurements and vitamin D3 supplementation can have important patient and public health benefits. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(3):366–376. doi: 10.1038/s41430-020-0564-0.
70. Ross A.C., Manson J.E., Abrams J.A., Aloia J.F., Brannon P.M., Clinton S.K. et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):53–58. doi: 10.1210/jc.2010-2704.
71. Grant W.B., Karras S.N., Bischoff-Ferrari H.A., Annweiler C., Boucher B.J., Juzeniene A. et al. Do studies reporting U-shaped serum 25-hydroxyvitamin D-health outcome relationships reflect adverse effects? *Dermatoendocrinol.* 2016;8(1):e1187349. doi: 10.1080/19381980.2016.1187349.
72. Martineau A.R., Jolliffe D.A., Greenberg L., Aloia J.F., Bergman P., Dubnov-Raz G. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess.* 2019;23(2):1–44. doi: 10.3310/hta23020.

- Shelkanov M.Yu., Kolobuhina L.V., Lvov D.K. Human coronaviruses (Nidovirales, Coronaviridae): increased level of epidemic danger. *Lechashchiy vrach*. 2013;(10):49–55. (In Russ.) Available at: <https://www.lvach.ru/2013/10/15435832>.
- Zaki A.M., van Boheemen S., Bestebroer T.M., Osterhaus A.D., Fouchier R.A. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1814–1820. doi: 10.1056/NEJMoa1211721.
- De Groot R.J., Baker S.C., Baric R.S., Brown C.S., Drosten C., Enjuanes L. et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the coronavirus study group. *J Virol*. 2013;87(14):7790–7792. doi: 10.1128/JVI.01244-13.
- Zhilenko V.U. Analysis of the impact of the COVID-19 pandemic on the Russian economy. In: *Actual problems of management, economics and economic security: materials of the II International Scientific Conference. Konstataj, 28–30 September 2020*. Cheboksary: Sreda; 2020, pp. 66–71. (In Russ.) Available at: https://phsreda.com/cv/article/96394/discussion_platform.
- Sun P., Lu X., Xu C., Sun W., Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol*. 2020;92(6):548–551. doi: 10.1002/jmv.25722.
- Jiang F., Deng L., Zhang L., Cai Y., Cheung C.W., Xia Z. Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med*. 2020;25(5):1545–1549. doi: 10.1007/s11606-020-05762-w.
- Canna S.W., Behrens E.M. Making sense of the cytokine storm: A conceptual framework for understanding, diagnosing, and treating hemophagocytic syndromes. *Pediatr Clin North Am*. 2012;59(2):329–344. doi: 10.1016/j.pcl.2012.03.002.
- Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41(2):145–151. (In Chinese) doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
- Mehra M.R., Ruschitzka F., Patel A.N. Retraction-Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020;395(10240):1820. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31324-6.
- Alhazzani W., Møller M.H., Arabi Y.M., Loeb M., Gong M.N., Fan E. et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med*. 2020;48(6):e440–e469. doi: 10.1097/CCM.00000000000004363.
- Salukhov V.V., Kovalevskaya E.A., Kurbanova V.V. Osteal and extrabone effects of vitamin D and its opportunities of medication correction of its deficiency. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(4):90–99. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-4-90-99.
- Cannell J.J., Vieth R., Umhau J.C., Holick M.F., Grant W.B., Madronich S. et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect*. 2006;134(6):1129–1140. doi: 10.1017/S0950268806007175.
- Nam H.H., Ison M.G. Respiratory syncytial virus infection in adults. *BMJ*. 2019;366:l5021. doi: 10.1136/bmj.l5021.
- Feng X., Guo T., Wang Y., Kang D., Che X., Zhang H. et al. The vitamin D status and its effects on life quality among the elderly in Jinan, China. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016;62:26–29. doi: 10.1016/j.archger.2015.09.002.
- Nassar M.S., Bakhrebah M.A., Meo S.A., Alsuabeyl M.S., Zaher W.A. Global seasonal occurrence of middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(12):3913–3918. doi: 10.26355/eurrev_201806_15276.
- Grant W.B., Fakhoury H.M.A., Karras S.N., Al Anouti F., Bhattoa H.P. Variations in 25-Hydroxyvitamin D in Countries from the Middle East and Europe: The Roles of UVB Exposure and Diet. *Nutrients*. 2019;11(9):2065. doi: 10.3390/nu11092065.
- Feigenbaum J.J., Muller C., Wrigley-Field E. Regional and Racial Inequality in Infectious Disease Mortality in U.S. Cities, 1900–1948. *Demography*. 2019;56(4):1371–1388. doi: 10.1007/s13524-019-00789-z.
- Fairchok M., Schofield C., Chen W.J., Pugh H., Anold J.C., Millar E.V. Inverse Correlation between 25-OH Vitamin D Levels and Severity of Viral Respiratory Illness in Infants. *J Infect Dis Epidemiol*. 2017;3(2):030. doi: 10.23937/2474-3658/1510030.
- Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L., Greenberg L., Aloia J.F., Bergman P. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583.
- McGarrigle C.A., Ward M., Scarlett S., Kenny R.A. *The contributions of the over 70s to Irish society: results from wave 5 of the Irish longitudinal study on ageing*. Trinity College Dublin; 2020. Available at: https://tilda.tcd.ie/publications/reports/pdf/Report_Over70sContribution.pdf.
- Fiona M. Vitamin-D and COVID-19: do deficient risk a poorer outcome? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(7):570. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30183-2.
- Guo C., Rosofo E., Lowry M., Borregaard N., Gombart A. Curcumin induces human cathelicidin antimicrobial peptide gene expression through a vitamin D receptor-independent pathway. *J Nutr Biochem*. 2013;24(5):754–759. doi: 10.1016/j.jnutbio.2012.04.002.
- Labg P.O., Aspinall R. Can We Translate Vitamin D Immunomodulating Effect on Innate and Adaptive Immunity to Vaccine Response? *Nutrients*. 2015;7(3):2044–2060. doi: 10.3390/nu7032044.
- White J.H. Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012;13(1):21–29. doi: 10.1007/s11154-011-9195-z.
- Karonova T.L., Vashukova M.A., Gusev D.A., Golovatuk K.A., Grineva E.N. Vitamin D as a factor for immunity stimulation and lower risk of acute respiratory infections and COVID-19. *Arterialnaya gipertensiya = Arterial Hypertension*. 2020;26(3):295–303. (In Russ.) doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-295-303.
- Lang P.O., Samaras N., Samaras D., Aspinall R. How important is vitamin D in preventing infections? *Osteoporos Int*. 2013;24(5):1537–1553. doi: 10.1007/s00198-012-2204-6.
- Gromova O.A., Troshina I.Yu., Frolova D.E., Lapochkina N.P., Limanova O.A. About antiviral effects of vitamin D. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(3):152–158. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-152-158.
- Gruber-Bzura B.M. Vitamin D and Influenza-Prevention or Therapy? *Int J Mol Sci*. 2018;19(8):2419. doi: 10.3390/ijms19082419.
- Di Rosa M., Malaguarnera M., Nicoletti F., Malaguarnera L. Vitamin D3: a helpful immune-modulator. *Immunology*. 2011;134(2):123–139. doi: 10.1111/j.1365-2567.2011.03482.x.
- Liu P.T., Stenger S., Li H., Wenzel L., Tan B.H., Krutzik S.R. et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006;311(5768):1770–1773. doi: 10.1126/science.1123933.
- Van Belle T.L., Gysemans C., Mathieu C. Vitamin D in autoimmune, infectious and allergic diseases: A vital player? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(4):617–632. doi: 10.1016/j.beem.2011.04.009.
- Sadeghi K., Wessner B., Laggner U., Ploder M., Tamandl D., Friedl J. et al. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *Eur J Immunol*. 2006;36(2):361–370. doi: 10.1002/eji.200425995.
- Christakos S., Ajibade D.V., Dhawan P., Fechner A.J., Mady L.J. Vitamin D: Metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(2):243–253. doi: 10.1016/j.ecl.2010.02.002.
- Jeng L., Yamshchikov A.V., Judd S.E., Blumberg H.M., Martin G.S., Ziegler T.R., Tangpricha V. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Transl Med*. 2009;7:28. doi: 10.1186/1479-5876-7-28.
- Agier J., Efenberger M., Brzezinska-Blaszczyk E. Cathelicidin impact on inflammatory cells. *Cent Eur J Immunol*. 2015;40(2):225–235. doi: 10.5114/ceji.2015.51359.
- Gal-Tanamy M., Bachmetov L., Ravid A., Koren R., Erman A., Tur-Kaspa R., Zemel R. Vitamin D: An innate antiviral agent suppressing hepatitis C virus in human hepatocytes. *Hepatology*. 2011;54(5):1570–1579. doi: 10.1002/hep.24575.
- Van Etten E., Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitaminD3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97(1–2):93–101. doi: 10.1016/j.jsbmb.2005.06.002.
- Sun J. Vitamin D and mucosal immune function. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010;26(6):591–595. doi: 10.1097/MOG.0b013e32833d4b9f.
- Chen S., Sims G.P., Chen X.X., Gu Y.Y., Chen S., Lipsky P.E. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol*. 2007;179(3):1634–1647. doi: 10.4049/jimmunol.179.3.1634.
- Meehan M., Penckofer S. The role of vitamin D in the aging adult. *J Aging Gerontol*. 2014;28(2):60–71. doi: 10.12974/2309-6128.2014.02.02.1.
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Boucher B.J. The problems of vitamin D insufficiency in older people. *Aging Dis*. 2012;3(4):313–329. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23185713>.
- Cui C., Xu P., Li G., Qiao Y., Han W., Geng C. et al. Vitamin D receptor activation regulates microglia polarization and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats and angiotensin II-exposed microglial cells: role

- of renin-angiotensin system. *Redox Biol.* 2019;26:101295. doi: 10.1016/j.redox.2019.101295.
46. Letko M., Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for lineage B β -coronaviruses, including 2019-nCoV. *bioRxiv*. 2020;22:2020.01.22.915660. doi: 10.1101/2020.01.22.915660.
 47. Hanff T.C., Harhay M.O., Brown T.S., Cohen J.B., Mohareb A.M. Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System? A Call for Epidemiologic Investigations. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):870–874. doi: 10.1093/cid/ciaa329.
 48. Helming L., Böse J., Ehrchen J., Schiebe S., Frahm T., Geffers R. et al. 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D3 is a potent suppressor of interferon gamma-mediated macrophage activation. *Blood.* 2005;106(13):4351–4358. doi: 10.1182/blood-2005-03-1029.
 49. Rashedi J., Mahdavi Poor B., Asgharzadeh M. Vitamin D3 Administration to Patients with Confirmed COVID-19. *Iran J Public Health.* 2020;49(S1):141–142. doi: 10.18502/ijph.v49iS1.3690.
 50. Ghavideldarestanti M., Honardoost M., Khamseh M.E. Role of Vitamin D in Pathogenesis and Severity of COVID-19 infection. 2020. doi: 10.20944/preprints202004.0355.v1.
 51. Kuba K., Imai Y., Penninger J.M. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2006;6:271–276. doi: 10.1016/j.coph.2006.03.001.
 52. Xie X., Chen J., Wang X., Zhang F., Liu Y. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sci.* 2006;78(19):2166–2171. doi: 10.1016/j.lfs.2005.09.038.
 53. Grant W.B., Lahore H., McDonnell S.L., Baggerly C.A., French C.B., Aliano J.L., Bhattos H.P. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients.* 2020;12(4):988. doi: 10.3390/nu12040988.
 54. Autier P., Mullie P., Macacu A., Dragomir M., Boniol M., Coppens K. et al. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: A systematic review of meta-analyses and randomized trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(12):986–1004. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30357-1.
 55. Lips P., Cashman K.D., Lamberg-Allardt C., Bischoff-Ferrari H.A., Obermayer-Pietsch B., Bianchi M.L. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(4):23–54. doi: 10.1530/EJE-18-0736.
 56. Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S., Huang Y., da Rocha Fernandes J.D., Ohlrogge A.W., Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence or 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;138:271–281. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.023.
 57. Malinovschi A., Masoero M., Bellocchia M., Ciurea A., Solidoro P., Mattei A. et al. Severe vitamin D deficiency is associated with frequent exacerbations and hospitalization in COPD patients. *Respir Res.* 2014;15(1):131. doi: 10.1186/s12931-014-0131-0.
 58. Kim H.J., Jang J.G., Hong K.S., Park J.K., Choi E.Y. Relationship between serum vitamin D concentrations and clinical outcome of community-acquired pneumonia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(6):729–734. doi: 10.5588/ijtld.14.0696.
 59. Naghshtabrizi B., Borzouei S., Bigvand P., Seifrabiei M.A. Evaluation of the Relationship between Serum 25-Hydroxy Vitamin D and Hypertension in Hamadan, Iran-A Case Control Study. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(7):LC01–LC03. doi: 10.7860/JCDR/2017/25522.10187.
 60. Grober U., Kisters K. Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism. *Dermatoendocrinol.* 2012;4(2):158–166. doi: 10.4161/derm.20731.
 61. Hastie C.E., Mackay D.F., Ho F., Celis-Morales C.A., Katikireddi S.V., Niedzwiedz C.L. et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):561–565. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.050.
 62. Claire E.H., Jill P., Naveed S. Short Communication: Vitamin D and COVID-19 infection and mortality in UK Biobank. *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.06.26.20140921.
 63. Alipio M. Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients Infected with Coronavirus-2019 (COVID-19). *SSRN Electron J.* 2020. doi: 10.2139/ssrn.3571484.
 64. Torjesen I. Covid-19: Public health agencies review whether vitamin D supplements could reduce risk. *BMJ.* 2020;369:m2475. doi: 10.1136/bmj.m2475.
 65. Sabetta J.R., DePetrillo P., Cipriani R.J., Smardin J., Burns L.A., Landry M.L. Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS One.* 2010;5(6):e11088. doi: 10.1371/journal.pone.0011088.
 66. Heaney R.P., Davies K.M., Chen T.C., Holick M.F., Barger-Lux M.J. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(1):204–210. doi: 10.1093/ajcn/77.1.204.
 67. van Groningen L., Opdenoordt S., van Sorge A., Telting D., Giesen A., de Boer H. Cholecalciferol loading dose guideline for vitamin D-deficient adults. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(4):805–811. doi: 10.1530/EJE-09-0932.
 68. Wimalawansa S.J. Global epidemic of coronavirus-COVID-19: What we can do to minimize risks. *Eur J Biomed Pharm Sci.* 2020;7(3):432–438. Available at: https://www.researchgate.net/publication/340102912_Global_epidemic_of_coronaviruses-COVID-19_What_can_we_do_to_minimize_risks_-EJBPS.
 69. Grant W.B., Al Anouti F., Moukayed M. Targeted 25-hydroxyvitamin D concentration measurements and vitamin D3 supplementation can have important patient and public health benefits. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(3):366–376. doi: 10.1038/s41430-020-0564-0.
 70. Ross A.C., Manson J.E., Abrams S.A., Aloia J.F., Brannon P.M., Clinton S.K. et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):53–58. doi: 10.1210/jc.2010-2704.
 71. Grant W.B., Karras S.N., Bischo-Ferrari H.A., Annweiler C., Boucher B.J., Juzeniene A. et al. Do studies reporting U-shaped serum 25-hydroxyvitamin D-health outcome relationships reflect adverse effects? *Dermatoendocrinol.* 2016;8(1):e1187349. doi: 10.1080/19381980.2016.1187349.
 72. Martineau A.R., Jolliffe D.A., Greenberg L., Aloia J.F., Bergman P., Dubnov-Raz G. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess.* 2019;23(2):1–44. doi: 10.3310/hta23020.

Информация об авторах:

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 4531-6011; e-mail: vlasaluk@yandex.ru

Ковалевская Елена Александровна, к.м.н., старший преподаватель 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: fiil-elena@yandex.ru

Information about the authors:

Vladimir V. Salukhov, Dr. of Sci. (Med.), Head at the 1st Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; e-mail: vlasaluk@yandex.ru

Elena A. Kovalevskaya, Cand. of Sci. (Med.), Senior Lecturer of the 1st Clinic of therapy for postgraduate education, Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; e-mail: fiil-elena@yandex.ru

Оценка системных воспалительных реакций и коагулопатии на фоне гормональной терапии при ковид-ассоциированном поражении легких

В.В. Салухов¹, ORCID: 0000-0003-1851-0941, e-mail: vlasaluk@yandex.ru

Н.И. Гуляев², ORCID: 0000-0002-7578-8715, e-mail: nig27@mail.ru

Е.В. Дорохина¹✉, e-mail: lena.dorokhina@inbox.ru

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

² 3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого; 143420, Россия, г/о Красногорск, п. Новый, д. 1

Резюме

Механизмы COVID-19-ассоциированной коагулопатии (CAC) сложны и во многом отличаются от стандартных механизмов тромбоза у тяжелобольных пациентов. В этом обзоре представлен патогенез, диагностика и сравнение различных типов коагулопатий с CAC. В ходе COVID-19-инфекции количество случаев внезапной смерти вне больницы увеличилось. Одна из возможных причин – высокая частота серьезных тромботических событий у пациентов с COVID-19. Однако патогенез этих опасных для жизни событий многофакторен и требует самостоятельного обсуждения.

Отклонения в лабораторных исследованиях системы гемостаза у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 с тяжелым течением, указывают на активацию системы свертывания крови, соответствующей сепсис-индуцированной коагулопатии (СИК) или ДВС. Тем не менее нарушения гемостаза при COVID-19 имеют характеристики, которые отличают их от ДВС при сепсисе.

Клинические и лабораторные особенности CAC частично совпадают с гемофагоцитарным синдромом, антифосфолипидным синдромом и тромботической микроангиопатией. В обзоре представлены данные об их сходстве и различиях.

Недостаточная диагностика или недостаточное лечение гиперкоагуляции могут объяснить высокую частоту необъяснимой смертности от COVID-19. Они могут быть связаны с потенциально предотвратимыми микрососудистыми и макрососудистыми тромбозами и последующими сердечно-сосудистыми осложнениями, включая повреждение миокарда и инфаркт, а также с недостаточной информативностью биомаркеров для их оценки.

Исследования выявления наиболее информативных биомаркеров для принятия решений об усилении антикоагулянтной профилактики у пациентов с тяжелой формой COVID-19 быстро развиваются, и все больше обращают внимание на ТЭГ и ROTEM. В обзоре представлены изменения CAC на фоне проведения гормональной терапии при COVID-19-ассоциированном поражении легких. Пульс-терапия высокими дозами ГК оказывает быстрый противовоспалительный эффект, однако одновременно повышает уровень D-димера, что увеличивает риск венозного тромбоза и тромбозмболий.

Ключевые слова: COVID-19-ассоциированная коагулопатия, сепсис-индуцированная коагулопатия, тромбоэластография, ротационная тромбоэластометрия

Для цитирования: Салухов В.В., Гуляев Н.И., Дорохина Е.В. Оценка системных воспалительных реакций и коагулопатии на фоне гормональной терапии при ковид-ассоциированном поражении легких. *Медицинский совет.* 2020;(21):230–237. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-230-237.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Assessment of systemic inflammatory reactions and coagulopathy against the background of hormonal therapy in covid-associated lung damage

Vladimir V. Salukhov¹, ORCID: 0000-0003-1851-0941, e-mail: vlasaluk@yandex.ru

Nikolay I. Gulyaev², ORCID: 0000-0002-7578-8715, e-mail: nig27@mail.ru

Elena V. Dorokhina¹✉, e-mail: lena.dorokhina@inbox.ru

¹ Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

² 3 Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky; 1, pos. New, Krasnogorsk urban district, 143420, Russia

Abstract

The mechanisms of COVID-19-associated coagulopathy (CAC) are complex and differ in many ways from the standard mechanisms of thrombosis in critically ill patients. This review presents the pathogenesis, diagnosis, and comparison of various types of coagulopathy with SAS. During COVID-19 infection, the number of sudden deaths outside the hospital increased. One possible reason is the high incidence of serious thrombotic events in patients with COVID-19. However, the pathogenesis of these life-threatening events is multifactorial and requires independent discussion.

Deviations in laboratory studies of the hemostatic system in patients infected with SARS-CoV-2 with a severe course indicate the activation of the blood coagulation system corresponding to sepsis-induced coagulopathy (SIC) or DIC. However, hemostasis disorders in COVID-19 have characteristics that distinguish them from DIC in sepsis.

The clinical and laboratory features of CAC overlap with hemophagocytic syndrome, antiphospholipid syndrome, and thrombotic microangiopathy. The review presents data on their similarities and differences.

Inadequate diagnosis or inadequate treatment of hypercoagulability may explain the high incidence of unexplained deaths from COVID-19. They can be associated with potentially preventable microvascular and macrovascular thrombosis and subsequent cardiovascular complications, including myocardial injury and infarction, as well as insufficient information content of biomarkers for their assessment.

Research to identify the most informative biomarkers for decision-making to intensify anticoagulant prophylaxis in patients with severe COVID-19 is progressing rapidly, with increasing focus on TEG and ROTEM.

The review presents changes in CAC during hormone therapy for COVID-19-associated lung damage. Pulse therapy with high doses of GCS has a rapid anti-inflammatory effect, but at the same time increases the level of D-dimer, which increases the risk of venous thrombosis and thromboembolism.

Keywords: COVID-19-associated coagulopathy, sepsis-induced coagulopathy, thromboelastography, rotational thromboelastometry

For citation: Salukhov V.V., Gulyaev N.I., Dorokhina E.V. Assessment of systemic inflammatory reactions and coagulopathy against the background of hormonal therapy in covid-associated lung damage. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):230–237. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-230-237.

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

ВВЕДЕНИЕ

У большинства пациентов с COVID-19 развиваются симптомы респираторной инфекции, у некоторых из них они прогрессируют до более тяжелого системного заболевания, характеризующегося устойчивой лихорадкой, повреждением легких с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), коагулопатией, полиорганной недостаточностью (ПОН), шоком и высокой летальностью [1].

Тщательное наблюдение за пациентами с COVID-19 показало, что изменения системы свертывания крови почти у 50% пациентов напоминают системные коагулопатии, такие как диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) и тромботические микроангиопатии (ТМА) [2]. Кроме того, оказалось, что COVID-19-ассоциированная коагулопатия также имеет особенности, которые отличают ее от ДВС и ТМА [3].

Другим очень важным открытием у пациентов с тяжелым течением COVID-19 является склонность к тромбозам и эмболическим осложнениям в венозной и артериальной системах [4].

Высокая смертность и ее прямая связь с тромбозами и эмболическими осложнениями делают коагуляционные осложнения ведущими в изучении COVID-19 [5].

Это, в свою очередь, поднимает вопросы о потенциальной роли антикоагулянтов и их оптимальном дозировании в профилактике и лечении пациентов с COVID-19 [6, 7]. Эффективность профилактического и терапевтического использования антикоагулянтов в этом контексте неоднозначна. Патофизиология COVID-19-ассоциированной коагулопатии (CAC) сложна и, вероятно, будет во многом отличаться от стандартных механизмов тромбоза, о которых сообщается у тяжелобольных пациентов. В этом обзоре представлен патогенез, диагностика и сравнение различных, хорошо охарактеризованных типов коагулопатий с CAC.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ГЕМОСТАЗА И ТРОМБОЭЛАСТОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

В соответствии с рекомендациями ISTH, пациентам с коронавирусной инфекцией (COVID-19) в качестве тромботических биомаркеров необходимо оценивать уровни

Д-димера, уровни фибриногена, протромбиновое время (ПТВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), количество тромбоцитов.

В этих же рекомендациях указано, что для принятия решения о госпитализации у всех пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, следует определять исходную концентрацию Д-димеров, ПТВ и количество тромбоцитов [6]. У госпитализированных пациентов с COVID-19, особенно при тяжелом течении инфекции, становится необходимым систематический мониторинг параметров гемостаза [8]. Утяжеление тромбоцитопении, повышение концентрации Д-димера, удлинение ПТВ и утяжеление гипофибриногенемии могут указывать на развитие ДВС. N. Tang et al. в своем исследовании показали, что ДВС развивалось у 71,4% пациентов с COVID-19, которые впоследствии умерли, и только у 0,6% пациентов с COVID-19, которые выжили [9].

Однако высказываются опасения по поводу применения Д-димера в качестве биомаркера у COVID-19-инфицированных пациентов. Д-димер имеет низкую специфичность, а повышенные уровни часто наблюдаются в пожилом возрасте, у женщин, при злокачественных новообразованиях, хирургическом вмешательстве, беременности, гиподинамии, употреблении наркотиков, системных заболеваниях соединительной ткани, терминальной стадии почечной недостаточности и предшествующей тромбозам [10].

Кроме того, Д-димер отражает более позднюю стадию гемостатического процесса и высвобождается, когда сгусток разрушается фибринолитическими процессами.

Другие стандартные лабораторные тесты, включая ТВ и АЧТВ, измеряют свертывающую активность плазмы и игнорируют другие компоненты свертывания, такие как тромбоциты и фибринолиз. Подсчет тромбоцитов и концентрация фибриногена также требуют статистических измерений без какой-либо информации об их функциональности [11].

С другой стороны, коагулологический анализ цельной крови можно быстро выполнить с помощью тромбоэластографии (ТЭГ) или ротационной тромбоэластометрии (ROTEM), которые измеряют способность цельной крови образовывать и поддерживать образование сгустка [12].

В настоящее время опубликовано несколько отчетов, описывающих ранний опыт применения ТЭГ или ROTEM для исследования у пациентов, поступивших с тяжелой формой COVID-19 в учреждения интенсивной терапии в Италии и США [13].

М. Panigada et al. продемонстрировали профиль гиперкоагуляции, измеренный с помощью ТЭГ, у 24 пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии (ОИТ) с COVID-19 [13]. Они отметили, что время реакции (R) и время образования сгустка (K) были короче, чем у контрольной популяции. К-угол и значения МА были выше, чем у контрольной популяции, тогда как лизис сгустка через 30 мин (LY-30) был ниже у 100% пациентов с COVID-19.

Аналогичные результаты были получены с помощью ТЭГ T.K. Maatman et al. и F.L. Wright et al., которые показали связанное с COVID-19 состояние гиперкоагуляции, относящееся к нарушению фибринолиза (определяемое LY-30 < 0,8%) [14, 15].

У пациентов с профилем гиперкоагуляции и/или нарушением фибринолиза была более высокая частота венозного тромбоза (40% против 5%, $p = 0,013$) [15].

Точно так же J.R. Mortus et al. обнаружили высокий МА у 19 из 21 пациента с тяжелым COVID-19 при измерении с помощью ТЭГ [16].

Наконец, V. Pavoni et al. продемонстрировали достоверные доказательства состояния гиперкоагуляции при тяжелом COVID-19 с платформы ROTEM с улучшенными показателями плотности фибриногенового сгустка после 10 дней болезни. Это указывает на возможность динамической оценки изменений коагуляции, которые сопровождают рост или снижение воспалительных параметров [17].

J.R. Mortus, S.E. Manek, L.S. Brubaker et al. обнаружили, что более половины пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии (ОИТ) Медицинского центра Бейлор Сент-Люк, имели клинически значимые тромбозы, которые были диагностированы только на основании показателей тромбозластографии (ТЭГ). Все пациенты получали стандартную антикоагулянтную профилактику тромбоза глубоких вен при поступлении в ОИТ и терапевтическую антикоагуляцию (инфузия гепарина или эноксапарина (2 мг/кг/сут)) при тромботических осложнениях. Всем пациентам при поступлении в ОИТ выполняли ТЭГ и ТЭГ с коррекцией гепариназы. Гиперкоагуляция определялась как повышенная активность фибриногена под углом более чем 73° или максимальная амплитуда (МА) более 65 мм на ТЭГ с поправкой на гепариназу [17].

В это когортное исследование был включен 21 пациент (средний возраст (SD) 68 (11) лет (диапазон 50–89 лет); 12 (57%) мужчин). Среди этих пациентов 20 (95%) имели сопутствующие заболевания со средним наблюдением (SD) 3 (2), сопутствующими заболеваниями у каждого (диапазон от 1 до 7 сопутствующих заболеваний). Среднее (SD) наблюдение составило 11 (4) дней. Когортное международное нормализованное отношение (МНО), уровни тромбопластина и тромбоцитов находились в пределах нормальных значений, но уровни фибри-

ногена и D-димера были повышены. В общей сложности у 19 пациентов (90%) была обнаружена гиперкоагуляция ТЭГ, в т. ч. 14 пациентов (74%) с гиперкоагуляцией ТЭГ по активности фибриногена и критериями МА и 5 пациентов (26%) с гиперкоагуляцией ТЭГ только с критериями МА. У 13 пациентов (62%) выявлены клинические признаки тромботических событий. Всего было зарегистрировано 46 событий в диапазоне от 1 до 8 событий на пациента. Не было статистически значимых различий в протромбиновом времени, МНО, частичном тромбопластиновом времени или уровнях тромбоцитов между 10 пациентами с как минимум 2 тромботическими событиями и 11 пациентами с менее чем 2 событиями. У этих же пациентов МА ТЭГ была значительно больше в группе с высокой частотой тромботических событий, чем в группе с низкой частотой тромботических событий (среднее (SD), 75 мм против 61 мм; $p = 0,01$). Повышенная МА наблюдалась у 10 пациентов (100%) в группе с высокой частотой тромботических событий по сравнению с 5 пациентами (45%) в группе с низкой частотой тромботических событий. МА ТЭГ обеспечивала 100%-ную чувствительность и 100%-ную прогностическую ценность в диагностике тромботических событий.

Недостаточная диагностика или недостаточное лечение гиперкоагуляции могут объяснить высокую частоту необъяснимой смертности от COVID-19. Они могут быть связаны с потенциально предотвратимыми микрососудистыми и макрососудистыми тромбозами и последующими сердечно-сосудистыми осложнениями, включая повреждение миокарда и инфаркт.

В этом контексте ТЭГ может иметь решающее значение для точной идентификации пациентов с повышенным риском тромбоза, а также при необходимости для избежания ненужной антикоагуляции у пациентов с низким риском тромбоза. В частности, диагностика гиперкоагуляции ТЭГ-МА дает 100%-ную чувствительность и 100%-ную прогностическую ценность при оценке возникновения множественных тромбозов при САС [17].

Таким образом, исследования выявления наиболее информативных биомаркеров для принятия решений об усилении антикоагулянтной профилактики у пациентов с тяжелой формой COVID-19 быстро развиваются и все больше обращают внимание на ТЭГ и ROTEM.

Благодаря простоте тестирования и их свойств в качестве единого теста, который может оценить различные компоненты и стадии коагуляции и функции тромбоцитов у постели больного, ТЭГ или ROTEM идеально подходят для предварительной оценки риска тромботических осложнений у пациентов с умеренным или тяжелым COVID-19 [18].

ОСОБЕННОСТИ КОАГУЛОПАТИИ ПРИ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2: СХОДСТВО И РАЗЛИЧИЯ С ДРУГИМИ КОАГУЛОПАТИЯМИ

Отклонения в лабораторных исследованиях системы гемостаза у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 с

тяжелым течением, указывают на активацию системы свертывания крови, соответствующей сепсис-индуцированной коагулопатии (СИК) или ДВС. Тем не менее, как подчеркивают различные эксперты, нарушения гемостаза при COVID-19 имеют характеристики, которые отличают их от ДВС при сепсисе.

Недавно опубликованные результаты исследования показывают, что тяжелая инфекция SARS-CoV-2 вызывает значительное подавление фибринолитической системы, что проявляется среди прочего полным отсутствием лизиса тромба при тромбоэластографии (ТЭГ; параметр LY30 = 0%) [15].

Эти результаты удивительны, потому что D-димер, высокая концентрация которого так характерна для пациентов с COVID-19, является результатом расщепления фибрина основным компонентом фибринолитической системы – плазмином.

При большом количестве полимеризованного фибрина в кровотоке пациентов с COVID-19 даже небольшой фибринолитической активности достаточно для выработки большого количества D-димера [15].

Альтернативная теория состоит в том, что SARS-CoV-2 сначала активирует фибринолитическую систему, которая затем переходит в подавленное состояние [15].

Важной и отличительной чертой коагулопатии, ассоциированной с SARS-CoV-2, является то, что практически не встречается геморрагический диатез. Чтобы подчеркнуть отличие нарушений свертывания крови у людей, инфицированных SARS-CoV-2, от других коагулопатий, эксперты предложили термин «COVID-19-ассоциированная коагулопатия» (CAC) [19].

Обобщая опубликованные данные, следует предположить, что в ответ на инфекцию SARS-CoV-2 система гемостаза увеличивает свой протромботический потенциал в механизмах, зависящих в основном от сильной воспалительной реакции (т. н. цитокиновый шторм) и повреждения эндотелия, а также, возможно, от подавления фибринолитической системы.

Не следует забывать, что, помимо изменений в микроциркуляции, у пациентов с COVID-19 также имеется тенденция к образованию тромбов в более крупных сосудах.

Клинические и лабораторные особенности CAC частично совпадают с гемофагоцитарным синдромом, антифосфолипидным синдромом и тромботической микроангиопатией.

Гемофагоцитарный синдром/ гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

Гемофагоцитарный синдром (HPS), или гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (HLH), – это гиперовоспалительный синдром, характеризующийся чрезмерной активацией иммунных клеток, таких как макрофаги, естественные клетки-киллеры и цитотоксические Т-клетки. Приобретенный HPS/HLH происходит из-за большого количества провоспалительных цитокинов (TNF α , интерферон- γ , IL-1, IL-2 и IL-6), высвобождаемых из активированных макрофагов и лимфоцитов, вторичных по отношению к различным триггерам, включая вирусную

инфекцию [20]. Диагноз основывается на пяти критериях (лихорадка, спленомегалия, снижение количества в двух клеточных линиях, гипертриглицеридемия и/или гипофибриногенемия и гемофагоцитоз) [21]. Недавно были введены три дополнительных критерия, которые включают низкую/отсутствующую активность естественных клеток-киллеров, гиперферритинемию и высокий уровень растворимых рецепторов интерлейкина-2. Хотя есть некоторые сходства между HPS/HLH и CAC, такие как развитие «цитокинowego шторма» при COVID-19, клинические и лабораторные данные типичного HPS/HLH не характерны для COVID-19, за исключением лихорадки и гиперферритинемии [22]. Недавнее ретроспективное многоцентровое исследование пациентов с COVID-19 показало повышенные уровни ферритина у неживших по сравнению с выжившими (1297,6 нг/мл против 614,0 нг/мл, $p < 0,01$), а также для IL-6 (11,4 нг/мл против 6,8 нг/мл, $p < 0,0001$) [23].

Лечение HPS/HLH требует устранения причинной инфекции плюс иммуносупрессивного лечения кортикостероидами и/или противоопухолевой химиотерапией при рефрактерном заболевании [24]. При COVID-19 о гемофагоцитозе при биопсии костного мозга не сообщалось [25]; не рекомендуется использовать химиотерапию. В отличие от HPS/HLH, тяжелое повреждение легких и коагулопатия являются доминирующими характеристиками COVID-19.

Прямая инфекция SARS-CoV-2 в эпителиальных клетках легких с последующим повреждением эндотелиальных клеток капилляров легких и последующее отложение фибрина с усилением фибринолиза и-РА в альвеолах могут способствовать различиям между COVID-19 и HPS/HLH. Основываясь на теории гиперцитокинемии, антицитокиновая терапия может играть важную роль в лечении COVID-19 [26].

Антифосфолипидный синдром

Тромботический инсульт, о котором сообщают даже у молодых пациентов, является серьезным осложнением COVID-19, при этом клиническое значение наличия антифосфолипидных антител неизвестно [27]. Вторичный антифосфолипидный синдром (БАФЛС) – это приобретенная аутоиммунная тромбофилия, определяемая развитием артериальных и венозных тромбозов в присутствии антифосфолипидных антител [28]. Антифосфолипидные антитела, т. е. волчаночный антикоагулянт, антикардиолипин и антитела против $\beta 2$ -гликопротеина (GP) I, вызывают тромбоцитопению и пролонгированное активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), и эти результаты часто являются ключом к антифосфолипидному синдрому (АФЛС). Хотя повреждение легких не является распространенным явлением при АФЛС, катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФЛС), редкий, но очень смертельный вариант, может привести к дисфункции нескольких органов, включая острое повреждение легких [29], и предполагается участие сверхактивированной системы комплемента [30]. В то время как стратегия лечения для предотвращения тромбоза при АФЛС может включать комбинированную

антиагрегантную и антикоагулянтную терапию [31], преимущество в добавлении антитромбоцитов к терапевтической дозе нефракционированного гепарина или низкомолекулярного гепарина при COVID-19 неизвестно и может увеличить риск кровотечения.

При COVID-19 [32] в дополнение к антикоагулянтной терапии, как и при лечении КАФЛС, применяются глюкокортикоиды, плазмаферез и/или внутривенный иммуноглобулин. Плазменная терапия реконвалесценции разрабатывается для COVID-19, но использование внутривенных иммуноглобулинов не изучалось.

R. Escher et al. [33] сообщили об интересном случае COVID-19 поступившего в больницу пациента с измененным психическим статусом, за которым последовала дыхательная и почечная недостаточность. Пациент с COVID-19-инфекцией продемонстрировал повышенный уровень антикардиолипина и антител IgM к $\beta 2$ -GP I одновременно с резко повышенными уровнями фактора фон Виллебранда (VWF) и фактора VIII.

Таким образом, в исследованиях демонстрируются сходство и различия лабораторных проявлений САС и АФЛС.

Тромботическая микроангиопатия

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) – это клиническое заболевание, включающее тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), гемолитико-уремический синдром (ГУС) и вторичные ТМА. ТМА характеризуется образованием тромба в микроциркуляторном русле (в основном артериолах) с лабораторными признаками микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА) и тромбоцитопении. Диффузные микроваскулярные тромбы во многих органах при вскрытии COVID-19 аналогичны таковым, как и при ТМА, а изменения гематологических маркеров напоминают изменения при умеренной МАГА, представленные снижением гемоглобина, повышением лактатдегидрогеназы (ЛДГ), повышенным билирубином, пониженным гаптоглобином и т.д. и появлением гистiocитоза [34].

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) вызывается индуцированным аутоантителами истощением или ингибированием дезинтегрина и ферментом металлопротеиназы (ADAMTS-13), который расщепляет большие мультимеры фактора фон Виллебранда (VWF). При ТТП обнаруживаются микротромбы тромбоцитов, наряду с тяжелой тромбоцитопенией и МАГА. Хотя приобретенная ТТП может быть вызвана инфекцией, на сегодняшний день не поступало сообщений об истощении ADAMTS-13 при COVID-19. Скорее, сообщалось о повышенных уровнях VWF при COVID-19. J. Helms et al. [35] обнаружили заметно повышенные уровни активности VWF, антигена VWF и уровня фактора VIII при COVID-19. Кроме того, почти у 90% обследованных пациентов были выявлены антикоагулянт волчанки, что позволяет предположить, что COVID-19 проявляет черты, напоминающие признаки ТТП и АФЛС.

Предполагается, что повышенный VWF является результатом повреждения сосудов, поскольку VWF и

фактор VIII накапливаются в тельцах Вейбеля – Паладе в эндотелиальных клетках. Инфекция эндотелиальных клеток SARS-CoV-2 может стимулировать высвобождение этих компонентов, причем уровни повышаются независимо от уровней ADAMTS13. Известно, что вирус денге, вирус, подобный коронавирусу, стимулирует эндотелиальные клетки к высвобождению, а при лихорадке денге сообщалось о связи между повышенными уровнями циркулирующего VWF и инсультом. Признаки ТТП в виде тромбоцитопении, лихорадки, снижения сознания и почечной недостаточности также можно увидеть при COVID-19. Однако артериальный тромбоз, такой как инсульт и острый коронарный синдром, и микрососудистый (артериолярный) тромбоз преобладают при ТТП и существенно реже наблюдаются при COVID-19.

Гемолитико-уремический синдром

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) также может быть вызван вторичной инфекцией и является следствием нарушения регуляции пути комплемента. Типичными симптомами ГУС являются микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА), острое повреждение почек и дисфункции других органов. E. Gavrilaki et al. [36] утверждают, что COVID-19 больше напоминает патофизиологию и фенотип ГУС, чем СИК/ДВС. Активированный комплемент активирует тромбоциты, вызывает гемолиз и, наконец, образует комплексы мембранной атаки (MAC [C5b-9]), которые повреждают клеточные мембраны. Хотя исследования системы комплемента при COVID-19 немногочисленны, известно, что MERS-CoV увеличивает уровни C5a и C5b-9 в крови и тканях легких на мышинной модели. Кроме того, C. Magro et al. [37] описали отложение MAC (Membrane attack complexes), C4d и маннозосвязывающей лектин-ассоциированной сериновой протеазы (MASP) в микрососудах легких пациентов с COVID-19. Активация системы комплемента может быть вовлечена в повреждение эндотелия при COVID-19, и в настоящее время изучается эффект антикомплемментарной терапии.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) – это протромботическое осложнение, которое может возникнуть после лечения гепарином. Поскольку профилактика ВТЭ с использованием гепаринов (нефракционированных или НМГ) становится стандартом лечения COVID-19, пациенты могут подвергаться повышенному риску развития ГИТ. Эта побочная реакция на лекарство вызывается активирующими тромбоциты антителами, которые распознают мультимолекулярные комплексы фактора 4 тромбоцитов (PF4) и гепарина. Пациенты часто испытывают умеренную или тяжелую тромбоцитопению, проявляющуюся в виде венозных или артериальных тромбозов (иногда обоих одновременно).

Риск ГИТ в десять раз ниже для НМГ по сравнению с нефракционированным гепарином, и, таким образом, НМГ предпочтительнее для тромбопрофилактики COVID-19.

Балльная шкала 4Ts, состоящая из оценки тромбоцитопении, времени начала тромбоза и других причин тромбоцитопении, полезна для клинической диагностики [38], но ее применение может быть проблематичным у пациентов с COVID-19. Более высокое исходное количество тромбоцитов при COVID-19 может скрывать клиническую оценку снижения количества тромбоцитов, связанного с ГИТ, поэтому необходима клиническая бдительность, включая соответствующую лабораторную оценку антител к ГИТ. При подозрении на ГИТ следует изменить антикоагулянтную терапию, включив фондапаринукс или прямые ингибиторы тромбина (например, аргатробан, бивалирудин) [39].

В ходе COVID-19-инфекции количество случаев внезапной смерти вне больницы увеличилось. Одна из возможных причин – высокая частота серьезных тромбоцических событий у пациентов с COVID-19. Однако патогенез этих опасных для жизни событий многофакторен и требует самостоятельного углубленного изучения.

COVID-19-КОАГУЛОПАТИЯ И ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

Коронавирусная пневмония протекает не только с тяжелым поражением легочной ткани, но и с аутоиммунным системным воспалением, стремительной активацией цитокинов и хемокинов, получивших название «цитокиновый шторм», и одновременно с высоким риском тромбозов и тромбоэмболий.

В июне 2020 г. был опубликован отчет британского исследования RECOVERY, который показал снижение 28-дневной летальности у пациентов, получающих дексаметазон. В анализ были включены 6 425 пациентов, из которых 2 104 были в группе вмешательства и 4 321 – в контрольной группе. Медиана продолжительности применения дексаметазона составила 7 дней. Была обнаружена более низкая частота возникновения первичной конечной точки в группе вмешательства по сравнению с контрольной группой среди пациентов:

- на ИВЛ (29,3% vs 41,4%; относительный риск 0,64; 95% ДИ 0,51–0,81),
- в группе пациентов, которые получали оксигенотерапию без инвазивной вентиляции (23,3% vs 26,2%; относительный риск 0,82; 95% ДИ 0,72–0,94).

Аналогичная взаимосвязь не была продемонстрирована в группе пациентов, которые не получали оксигенотерапию или инвазивную вентиляцию (17,8% vs 14,0%; относительный риск 1,19; 95% ДИ 0,91–1,55).

Таким образом, применение дексаметазона было связано с более низкой 28-дневной летальностью у пациентов с симптомами, продолжающимися > 7 дней, но не у пациентов с более короткой продолжительностью симптомов.

В этом исследовании впервые поднят вопрос безопасности применения кортикостероидов при лечении тяжелой COVID-19-инфекции.

Помимо смертельных случаев, в группе получавших гидрокортизон было зарегистрировано три серьезных

нежелательных явления (церебральный васкулит, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и внутрибрюшное кровотечение в результате антикоагуляции при лечении ТЭЛА).

В.Ю. Мареев и соавт. исследовали эффективность и безопасность пульс-терапии высокими дозами глюкокортикостероидов (ГКС): метилпреднизолон 1000 мг 3 дня плюс дексаметазон 8 мг еще 3–5 дней у 17 больных с тяжелым течением коронавирусной пневмонии. Помимо оценки клинического статуса, проведена оценка динамики С-реактивного белка (СРБ), маркера тромбообразования D-димера и степени поражения легких на компьютерной томографии (КТ). В исследуемой группе значительно уменьшилась одышка, возросла сатурация кислорода и снизились баллы по шкале клинического состояния NEWS-2. В группе ГКС статистически значимо снизился уровень СРБ с 134 до 41,8 мг/дл ($p = 0,009$), но одновременно значимо повысился D-димер с 1,41 до 1,98 мкг/мл ($p = 0,044$). Была выявлена корреляция между динамикой индекса Н/Л и D-димера в группе пульс-терапии ГКС, что подчеркивает связь хронического аутоиммунного воспаления и тромбообразования при COVID-19 ($r = 0,49$, $p = 0,04$) [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, пульс-терапия высокими дозами ГКС оказывает быстрый противовоспалительный эффект, однако одновременно повышает уровень D-димера, что увеличивает риск венозного тромбоза и тромбоэмболий.

САС имеет уникальные особенности, которые можно определить как новую категорию коагулопатии.

У каждого больного COVID-19, который нуждается в госпитализации, следует контролировать протромбиновое время (ПТВ), концентрацию D-димера и фибриногена и количество тромбоцитов. Повышение концентрации D-димера коррелирует с более высокой летальностью, а быстро нарастающая гипофибриногенемия предвещает развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Однако необходимо помнить, что изменения в результатах лабораторных исследований, отвечающих критериям ДВС, могут быть следствием других причин, отличных от инфицирования SARS-CoV-2 (например, бактериальная суперинфекция или тяжелое сопутствующее заболевание).

Тактика действий в случае коагулопатии, ассоциированной с коронавирусом, должна напоминать ведение таких коагулопатий, как ДВС и СИК, согласно рекомендациям ISTH.

Больные с тяжелым течением COVID-19 имеют высокий риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), поэтому каждого госпитализированного пациента с COVID-19 необходимо обследовать на предмет появления тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). ТЭЛА может проявляться усилением дыхательной недостаточности. Поскольку основное заболевание (COVID-19) проявляется дыхательной недостаточностью, лечащая команда может неправильно оценить ухудше-

ние состояния пациента в ходе развития ТЭЛА как прогрессирование инфекции в легких.

Из-за высокого риска развития ВТЭ у каждого госпитализированного пациента с COVID-19 без абсолютных противопоказаний к антикоагулянтной терапии следует применять тромбопрофилактику с использованием НФГ или НМГ.

Частота возникновения венозных тромбозомболических осложнений у пациентов с COVID-19 оказалась неожиданно высокой, что определяет потребность в разработке и применении эффективных превентивных диагностических и лечебных протоколов.

У больных в критическом состоянии, а также при использовании методов экстракорпоральной поддержки кровообращения, при отсутствии возможности эффективно мониторировать состояние системы гемостаза традиционными методами целесообразно использовать глобальные тесты (тромбоэластография) при наличии опыта

их применения и интерпретации. Однако методология применения тромбоэластографии у пациентов с COVID-19 в условиях высокой частоты и многофакторности серьезных тромботических событий требует самостоятельного углубленного изучения.

Таким образом, изучение патогенеза COVID-19-ассоциированной коагулопатии, разработка алгоритмов ее диагностики и коррекции на различных этапах заболелания, в условиях различных вариантов течения, от легкой до крайне тяжелой, предопределяют исход лечения COVID-19-ассоциированной инфекции, поскольку САС является интегрирующим компонентом взаимодействия инфекционного процесса, иммунного ответа и общесоматического статуса и определяющим риск неблагоприятных исходов.



Поступила / Received 02.12.2020

Поступила после рецензирования / Revised 17.12.2020

Принята в печать / Accepted 17.12.2020

Список литературы / References

- Xu X., Yu C., Qu J., Zhang L., Jiang S., Huang D. et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(5):1275–1280. doi: 10.1007/s00259-020-04735-9.
- Iba T., Levy J.H., Levi M., Connors J.M., Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med.* 2020;48(9):1358–1364. doi: 10.1097/CCM.0000000000004458.
- Levi M., Thachil J., Iba T., Levy J.H. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020;7(6):438–440. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9.
- Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T.F., Foppen M., Vlaar A.P., Müller M.C.A. et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(8):1995–2002. doi: 10.1111/jth.14888.
- Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
- Thachil J., Tang N., Gando S., Falanga A., Cattaneo M., Levi M. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023–1026. doi: 10.1111/jth.14810.
- Wichmann D., Sperhake J.P., Lütgehetmann M., Steurer S., Edler C., Heinemann A. et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):268–277. doi: 10.7326/M20-2003.
- Moores G., Warkentin T.E., Mohammed A.M., Jevtic S.D., Zeller M.P., Perera K.S. Spontaneous heparin-induced thrombocytopenia presenting as cerebral venous sinus thrombosis. *Neurol Clin Pract.* 2020;372(5):492–494. doi: 10.1212/CJP.0000000000000805.
- Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;4(4):844–847. doi: 10.1111/jth.14768.
- Kabrhel C., Mark Courtney D., Camargo C.A. Jr., Plewa M.C., Nordenholz K.E., Moore C.L. et al. Factors associated with positive D-dimer results in patients evaluated for pulmonary embolism. *Acad Emerg Med.* 2010;17(6):589–597. doi: 10.1111/j.1553-2712.2010.00765.x.
- Chaudhary R., Kreutz R.P., Bliden K.P., Tantry U.S., Gurbel P.A. Personalizing Antithrombotic Therapy in COVID-19: Role of Thromboelastography and Thromboelastometry. *Thromb Haemost.* 2020;120(11):1594–1596. doi: 10.1055/s-0040-1714217.
- Gurbel P.A., Bliden K.P., Tantry U.S., Monroe A.L., Muresan A.A., Brunner N.E. et al. First report of the point-of-care TEG: A technical validation study of the TEG-6S system. *Platelets.* 2016;27(7):642–649. doi: 10.3109/09537104.2016.1153617.
- Panigada M., Bottino N., Tagliaiue P., Grasselli G., Novembrino C., Chantarangkul V. et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1738–1742. doi: 10.1111/jth.14850.
- Wright F.L., Vogler T.O., Moore E.E., Moore H.B., Wohlauer M.V., Urban S. et al. Fibrinolysis Shutdown Correlation with Thromboembolic Events in Severe COVID-19 Infection. *J Am Coll Surg.* 2020;231(2):193–203.e1. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.007.
- Maatman T.K., Jalali F., Feizpour C., McGuire S.P., Kinnaman G., Hartwell J.L. et al. Routine Venous Thromboembolism Prophylaxis May Be Inadequate in the Hypercoagulable State of Severe Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med.* 2020;48(9):e783–e790. doi: 10.1097/CCM.0000000000004466.
- Mortus J.R., Manek S.E., Brubaker L.S., Loo M., Angel C.M., Trautner B.W., Rosengart T.K. Thromboelastographic results and hypercoagulability syndrome in patients with coronavirus disease 2019 who are critically ill. *JAMA Netw Open.* 2020;3(06):e2011192. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.11192.
- Pavoni V., Giansello L., Pazzi M., Stera C., Meconi T., Frigieri F.C. Evaluation of coagulation function by rotation thromboelastometry in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(2):281–286. doi: 10.1007/s11239-020-02130-7.
- Barnes G.D., Burnett A., Allen A., Blumenstein M., Clark N.P., Cuker A. et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(1):72–81. doi: 10.1007/s11239-020-02138-z.
- Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020;13(23):2033–2040. doi: 10.1182/blood.2020060000.
- Ramachandra S., Zaidi F., Aggarwal A., Gera R. Recent advances in diagnostic and therapeutic guidelines for primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood Cells Mol Dis.* 2017;64:53–57. doi: 10.1016/j.bcmd.2016.10.023.
- Henter J.I., Horne A., Aricó M., Egeler R.M., Filipovich A.H. et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48(2):124–131. doi: 10.1002/pbc.21039.
- Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846–848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
- Kleynberg R.L., Schiller G.J. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: an update on diagnosis and therapy. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2012;10(11):726–732. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23271259>.
- Dimopoulos G., de Mast Q., Markou N., Theodorakopoulou M., Komnos A., Mouktaroudi M. et al. Favorable anakinra responses in severe COVID-19 patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cell Host Microbe.* 2020;28(1):117–123.e1. doi: 10.1016/j.chom.2020.05.007.
- Radbel J., Narayanan N., Bhatt P.J. Use of tocilizumab for COVID-19-induced cytokine release syndrome: a cautionary case report. *Chest.* 2020;15891:E15–E19. doi: 10.1016/j.chest.2020.04.024.
- Zhang Y., Xiao M., Zhang S., Xia P., Cao W., Jiang W. et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575.
- Groot N., de Graeff N., Avcin T., Bader-Meunier B., Dolezalova P., Feldman B. et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(10):1637–1641. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-211001.

29. Wiedermann F.J., Lederer W., Mayr A.J., Sepp N., Herold M., Schobersberger W. Prospective observational study of antiphospholipid antibodies in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: comparison with catastrophic antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2003;12(6):462–467. doi: 10.1191/09612033lu413oa.
30. Espinosa G., Rodríguez-Pintó I., Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: an update. *Paininerva Med.* 2017;59(3):254–268. doi: 10.23736/S0031-0808.17.03324-9.
31. Garcia D., Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378(21):2010–2021. doi: 10.1056/NEJMra1705454.
32. Zhou X., Li Y., Yang Q. Antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention in patients complicated by COVID-19: implications from clinical features to pathological findings. *Circulation*. 2020;141(22):1736–1738. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046988.
33. Escher R., Breakey N., Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res.* 2020;190:62. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.014.
34. Campbell C.M., Kahwash R. Will complement inhibition be the new target in treating COVID-19 related systemic thrombosis? *Circulation*. 2020;141(22):1739–1741. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047419.
35. Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1089–1098. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.
36. Gavrilaki E., Brodsky R.A. Severe COVID-19 infection and thrombotic microangiopathy: success does not come easily. *Br J Haematol.* 2020;189(6):e227–e230. doi: 10.1111/bjh.16783.
37. Magro C., Mulvey J.J., Berlin D., Nuovo G., Salvatore S., Harp J. et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res.* 2020;220:1–13. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
38. Martel N., Lee J., Wells P.S. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood*. 2005;106(8):2710–2715. doi: 10.1182/blood-2005-04-1546.
39. Greinacher A., Selleng K., Warkentin T.E. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2017;15(11):2099–2114. doi: 10.1111/jth.13813.
40. Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П., Мацкеплишвили С.Т., Краснова Т.Н., Малахов П.С. и др. Пульс-Терапия стероидными гормонами больных с Коронавирусной пневмонией (COVID-19), системным воспалением и риском венозных тромбозов и тромбоэмболий (исследование ПУТНИК). *Кардиология*. 2020;60(6):15–29. doi: 10.18087/cardio.2020.6.n1226. Mareev V.Yu., Orlova Y.A., Pavlikova E.P., Matskeplishvili S.T., Krasnova T.N., Malahov P.S. et al. Steroid pulse-therapy in patients With coronavirus Pneumonia (COVID-19), systemic inflammation And Risk of venous thrombosis and thromboembolism (WAYFARER Study). *Kardiologiia*. 2020;60(6):15–29. doi: 10.18087/cardio.2020.6.n1226.

Вклад авторов

Все авторы внесли равный вклад во все этапы исследования и написания статьи

Contribution of authors

All authors contributed equally to all stages of research and writing

Информация об авторах:

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 4531-6011; e-mail: vlasaluk@yandex.ru

Гуляев Николай Иванович, д.м.н., доцент, начальник кардиологического центра, 3-й Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского; 143420, Россия, г/о Красногорск, п. Новый, д. 1; Researcher ID: F-9937-2016; Author ID: 56700036600; SPIN-код: 2507-5073; Author ID: 799762; e-mail: nig27@mail.ru

Дорохина Елена Владимировна, слушатель ординатуры 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: lena.dorokhina@inbox.ru

Information about the authors:

Vladimir V. Salukhov, Dr. of Sci. (Med.), Head of the First Department and Clinic (Therapy for Advanced Training of Doctors) named after Academician N.S. Molchanova, Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; e-mail: vlasaluk@yandex.ru

Nikolay I. Gulyaev, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Cardiology Center, 3 Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky; 1, pos. New, Krasnogorsk urban district, 143420, Russia; Researcher ID: F-9937-2016; e-mail: nig27@mail.ru

Elena V. Dorokhina, Residency Student of the First Department and Clinic (Therapy for Advanced Training of Doctors) named after Academician N.S. Molchanova, Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; e-mail: lena.dorokhina@inbox.ru

Эффекты включения альфакальцидола в комплексные реабилитационные программы пациенток с возрастным птозом лица

О.А. Громова^{1,2✉}, ORCID: 0000-0002-7663-710X, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

И.Ю. Торшин¹, ORCID: 0000-0002-2659-7998

А.В. Гилельс³, ORCID: 0000-0002-3322-7493

И.К. Томилова³, ORCID: 0000-0002-3692-4884

¹ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление»; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2

² Центр хранения и анализа больших данных; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1

³ Ивановская государственная медицинская академия; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, д. 8

Резюме

Введение. Обеспеченность витамином D важна для замедления старения кожи, поддержки ее увлажненности, эластичности и способности к регенерации. Биологически активные формы витамина D (в т. ч. альфакальцидол) способствуют активации генов, функция которых непосредственно связана с поддержанием структуры кожи, подкожной клетчатки, фасций и мышечных волокон.

Цель. Оценка перспектив включения альфакальцидола (препарат Альфа Д3, 0,25 мкг, 1 капс/сут) в реабилитационные программы пациенток с возрастным птозом лица ($n = 40$, возраст 47 ± 5 лет).

Материалы и методы. В течение 60 суток проводились наблюдения 4 групп пациенток с возрастным птозом лица ($n = 40$, средний возраст 47 ± 5 лет); измерения производились до начала клинических испытаний и после их окончания. В группе 1А (первая основная, $n = 12$) пациентки получали ежедневный прием препарата Альфа Д3 0,25 мг, утром, 60 дней, в течение этого срока пациентки получили 4 косметические процедуры (2 пластических массажа лица и 2 процедуры микротоковой терапии).

В группе 1Б (первый контроль, $n = 8$) пациенткам в течение 60 дней проводили только 4 косметические процедуры (2 пластических массажа лица и 2 процедуры микротоковой терапии).

В группе 2А (вторая основная, $n = 12$) пациентки получали ежедневный прием препарата Альфа Д3 0,25 мг, 60 дней. В течение этого срока пациентки получили 4 процедуры мезотерапии препаратом ДМАЭ (диэтиламиноэтанол).

В группе 2Б (второй контроль, $n = 8$) пациентки получили только 4 процедуры мезотерапии препаратом ДМАЭ (диэтиламиноэтанол).

Результаты. Прием альфакальцидола достоверно повышал концентрации 25(OH)D (от 17 ± 5 нг/мл до 27 ± 8 нг/мл, $P = 0,001$) и кальция (от 86 ± 10 мг/л до 96 ± 6 мг/л, $P = 0,01$) в сыворотке крови. Положительной динамике концентраций 25(OH)D и кальция при приеме альфакальцидола соответствовало повышение общей минеральной плотности кости ($+0,03 \pm 0,03$ г/см³, контроль: $+0,006 \pm 0,03$, $P = 0,016$) и Т-критерия ($+0,4 \pm 0,5$, контроль: $-0,07 \pm 0,2$, $P = 0,0002$), что указывает на компенсацию дефицита витамина D и улучшение метаболизма костной ткани. Повышение уровней 25(OH)D и кальция при приеме альфакальцидола сопровождалось положительной динамикой состояния кожи по данным биоимпедансометрии. Прием препарата достоверно приводил к повышению увлажненности кожи лица (от 17 ± 14 баллов до 29 ± 14 баллов, $P = 0,055$, без изменений в контроле) и повышал амплитуду моторного ответа мышц на стимул ($+0,4 \pm 0,22$, $P < 0,02$).

Выводы. В рамках рандомизированного дизайна было показано, что дополнение массажа, микротоковой терапии, мезотерапии приемом альфакальцидола приводило к достоверному повышению уровней 25(OH)D в сыворотке крови, повышению эластичности и увлажненности кожи, снижению содержания висцерального жира по данным биоимпедансометрии, улучшению показателей сократительной способности мышц и нервно-мышечной передачи сигнала по данным электромиографии и повышению минеральной плотности кости.

Ключевые слова: возрастной птоз, витамин D, альфакальцидол, Альфа Д3, реабилитация, увлажненность кожи, висцеральный жир, биоимпедансометрия, электромиография, интеллектуальный анализ данных

Благодарности. Работа выполнена в рамках темы государственного задания «Адаптивные морфофункциональные перестройки органов и систем при физических нагрузках как модели реабилитационных мероприятий» (2018–2020), часть 2 «Проведение прикладных научных исследований». Сведения о выполняемых работах: уникальный номер реестровой записи 730000Ф.99.1.5В10АА00006.

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Гилельс А.В., Томилова И.К. Эффекты включения альфакальцидола в комплексные реабилитационные программы пациенток с возрастным птозом лица. *Медицинский совет.* 2020;(21):238–248. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-238-248.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effects of the inclusion of alfacalcidol in complex rehabilitation programs for patients with age-related facial ptosis

Olga A. Gromova^{1✉}, ORCID: 0000-0002-7663-710X, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Ivan Yu. Torshin¹, ORCID: 0000-0002-2659-7998

Angelica V. Gilels², ORCID: 0000-0002-3322-7493

Irina K. Tomilova², ORCID: 0000-0002-3692-4884

¹ Federal Research Center "Informatics and Management" of the Russian Academy of Sciences; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia

² Big Data Storage and Analysis Center; 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia

³ Ivanovo State Medical Academy; 8, Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia

Abstract

Introduction. The sufficiency of vitamin D is important for slowing down the aging of the skin, maintaining its hydration, elasticity and the ability to regenerate. Biologically active forms of vitamin D (including alfacalcidol) promote the activation of genes whose function is directly related to the maintenance of the structure of the skin, subcutaneous tissue, fascia and muscle fibers.

The aim of the work was to assess the prospects for the inclusion of alfacalcidol ("Alpha D3", 0.25 µg, 1 caps/day) in the rehabilitation programs of patients with age-related ptosis of the face ($n = 40$, age 47 ± 5 years).

Materials and methods. 4 groups of patients with age-related facial ptosis ($n = 40$, average age 47 ± 5 years) were observed for 60 days; measurements were made before and after clinical trials.

Group 1A (first treatment, $n = 12$) received the daily dose of Alpha D3, 0.25 mg, in the morning, for 60 days, during this period the patients received 4 cosmetic procedures (2 plastic face massages and 2 stimulation current therapies).

Group 1B (first control, $n = 8$) received only 4 cosmetic procedures over 60 days (2 plastic face massages and 2 stimulation current therapies).

Group 2A (second treatment, $n = 12$) received the daily dose of ALFA D3, 0.25 mg, for 60 days, during this period the patients received 4 DMAE (diethylaminoethanol) mesotherapy procedures.

Group 2B (second control, $n = 8$) only received 4 DMAE (diethylaminoethanol) mesotherapy procedures.

Results. Alfacalcidol intake significantly increased the concentrations of 25 (OH) D (from 17 ± 5 ng/ml to 27 ± 8 ng/ml, $P = 0.001$) and calcium (from 86 ± 10 mg/L to 96 ± 6 mg/L, $P = 0.01$) in serum. The positive dynamics of the concentrations of 25 (OH) D and calcium when taking alfacalcidol corresponded to an increase in the total bone mineral density ($+0.03 \pm 0.03$ g/cm³, control: $+0.006 \pm 0.03$, $P = 0.016$) and T-criterion ($+0.4 \pm 0.5$, control: -0.07 ± 0.2 , $P = 0.0002$), which indicates compensation for vitamin D deficiency and an improvement in bone metabolism. An increase in the levels of 25 (OH) D and calcium when taking alfacalcidol was accompanied by a positive trend in skin condition according to bioimpedance measurements. Taking the drug significantly increased the moisture content of the facial skin (from 17 ± 14 points to 29 ± 14 points, $P = 0.055$, without changes in the control) and increased the amplitude of the muscle motor response to the stimulus ($+0.24 \pm 0.22$, $P < 0.02$).

Conclusions. Within the framework of a randomized design, it was shown that the addition of massage, microcurrent therapy, mesotherapy with alfacalcidol led to a significant increase in serum 25 (OH) D levels, an increase in skin elasticity and hydration, a decrease in visceral fat according to bioimpedance measurements, and an improvement in indicators of muscle contractility and neuromuscular signal transmission according to electromyography data and an increase in bone mineral density.

Keywords: age-related ptosis, vitamin D, rehabilitation, alfacalcidol, Alpha D3, skin hydration, visceral fat, bioimpedansometry, electromyography, database mining

Acknowledgments. The work was carried out within the framework of the government assignment – Adaptive morpho-functional rearrangements of organs and systems on exertion as a model of rehabilitation actions (2018–2020), part 2 – Conducting applied research. Information about the work performed: unique register entry number is 730000F.99.1.BV10AA00006.

For citation: Gromova O.A., Torshin I.Yu., Gilels A.V., Tomilova I.K. Effects of the inclusion of alfacalcidol in complex rehabilitation programs for patients with age-related facial ptosis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):238–248. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-238-248.

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

ВВЕДЕНИЕ

Возрастной птоз лица проявляется у женщин с 30–35 лет и зачастую становится выраженным к 45 годам. Причинами птоза лица являются: 1) возрастное истончение и потеря эластичности кожи, 2) снижение тонуса многочисленных мышц, составляющих каркас лица [1], 3) растяжение и истончение лицевых фасций, 4) избыточные отложения жира в тканях лица, 5) склонность пациентки к отечности мягких тканей лица. Эти патофизиологические процессы неразрывно связаны не только с нарушениями структуры соединительнотканной основы кожи лица, но и с состоянием здоровья других органов (печени, почек, сердца, мозга и др.). Состояние соединительной ткани и других органов во многом зависит от обеспеченности организма микронутриентами – витаминами, микроэлементами, витаминоподобными веществами, омега-3 ПНЖК и др. [2].

В частности, витамин D характеризуется широким кругом воздействия на иммунитет, воспаление, нейрогенез, тромбообразование, поддержание структуры мышц [3] и соединительной ткани, минерализацию кости и другие физиологические процессы. Недостаточная обеспеченность витамином D, встречающаяся у 80% россиян, ассоциирована с повышенным риском развития сахарного диабета, метаболического синдрома, саркопении, остеопороза, атеросклероза, артериальной гипертензии, повышенной восприимчивости к инфекции и усилением хронического системного воспаления, ускоряющего процессы старения [4].

Полногеномный анализ рецепторов витамина D показал, что активные формы витамина D могут приводить к изменениям в экспрессии более 600 генов, функция которых так или иначе связана с соединительной тканью кожи. Эти гены кодируют белки, функция которых непосредственно связана с поддержанием структуры кожи: синтез белков внеклеточного пространства, обеспечение клеточной адгезии, регуляция роста клеток, формирование внеклеточной матрицы, связывание коллагеновых волокон, связывание гиалуроновой кислоты коллагеном и др. [5].

Важным результатом фундаментальных и клинических исследований является установление механизмов участия витамина D в иммунитете кожи [6–8] и того факта, что низкая обеспеченность витамином D ухудшает ранозаживление кожи. Так, в исследовании, проведенном с участием группы пациентов с язвами на ногах, была достоверно выявлена недостаточность витамина D: концентрация 25(OH)D у пациентов с язвами составила в среднем 17 нг/мл, а у пациентов без язв – 28 нг/мл ($p = 0,018$) [9]. Во время наблюдений за группой из 83 добровольцев была установлена корреляция между содержанием витамина D и влажностью кожи, причем у лиц с низкой концентрацией в крови витамина D влажность кожи была ниже средней [10].

Реализация биологических эффектов витамина D возможна только в том случае, если все этапы его биотрансформаций в печени и в почках, приводящие к образова-

нию активных форм витамина, будут происходить в полной мере. Следует отметить, что с возрастом, как правило, нарастает дисфункция почек, что снижает биосинтез важной активной формы витамина D, альфакальцидола в почках. Поэтому в ряде случаев (в частности, у пациентов с дисфункцией почек) целесообразно использовать не холекальциферол (требующий дополнительных биотрансформаций в почках), а непосредственно альфакальцидол или комбинацию холекальциферола и альфакальцидола. Известно, что прием альфакальцидола способствует более выраженным улучшениям показателей работы мышц, чем прием холекальциферола [11].

Таким образом, данные фундаментальных и клинических исследований позволяют предполагать, что прием альфакальцидола может существенно повысить эффективность программ терапии птоза лица. В настоящем исследовании проведена оценка эффективности включения альфакальцидола (препарат Альфа Д3) в стандартные реабилитационные программы пациенток с возрастным птозом лица.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе проводились наблюдения за группой пациенток с возрастным птозом лица ($n = 40$, средний возраст 47 ± 5 лет). В течение 60 суток было организовано наблюдение за 4 группами пациенток; измерения производились до начала клинических испытаний и после их окончания.

Группа 1А (первая основная, $n = 12$). Пациентки этой группы получали ежедневный прием препарата Альфа Д3 0,25 мг, утром, 60 дней, в течение этого срока пациентки получили 4 косметические процедуры (2 пластических массажа лица и 2 процедуры микротоковой терапии).

Группа 1Б (первый контроль, $n = 8$). Пациенткам этой группы в течение 60 дней проводили только 4 косметические процедуры (2 пластических массажа лица и 2 процедуры микротоковой терапии).

Группа 2А (вторая основная, $n = 12$). Пациентки этой группы получали ежедневный прием препарата Альфа Д3 0,25 мг 60 дней, в течение этого срока пациенты получили 4 процедуры мезотерапии препаратом ДМАЭ (диэтиламиноэтанол).

Группа 2Б (второй контроль, $n = 8$). Пациентки этой группы получили только 4 процедуры мезотерапии препаратом ДМАЭ (диэтиламиноэтанол).

ИЗУЧАЕМЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОК

Для оценки динамики состояния кожи лица в процессе исследования использовались различные лабораторные и инструментальные методы диагностики. Все участницы клинических испытаний проходили клинико-диагностическое тестирование по перечню показателей: комплексный анализ крови на содержание витаминов группы D и макроэлемента кальция; измерение влажности и эластичности кожи; исследование биоэлектрической активности мышц лица; исследование нервно-

мышечной передачи; определение веса, процентного содержания жировой ткани, висцерального жира, воды, мышечной массы (кг), костной массы (кг), базального метаболизма; исследование общей минеральной плотности кости, локальной минеральной плотности кости, площади кости, жировой массы, тощей массы, костной массы.

Определение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Количественное определение проводилось на жидкостном хроматографе Shimadzu LCMS 8030, в комплект которого входили: бинарный насос высокого давления, дегазатор подвижной фазы, автосемплер на 96 образцов, колоночный термостат и тандемный масс-спектрометр. Для анализа использовались следующие реактивы и расходные материалы: ацетонитрил, метанол, фосфатный буфер (pH 5,0), колонки для твердофазной экстракции Isolute, вода для хроматографии. Количественное определение осуществлялось путем хроматографического разделения на обратнофазной хроматографической колонке Zorbax Eclipse XDB-C18, 150 x 4,6 мм, 5 мкм, с последующим детектированием пиков масс-детектором и последующей обработкой полученных данных с помощью программного обеспечения фирмы Shimadzu Lab Solutions LCMS Release 5.41 SP1 for LCMS 8030.

Определение концентрации кальция в сыворотке крови проводилось методом атомно-абсорбционной спектроскопии. Исследования выполнялись на атомно-абсорбционном спектрометре Shimadzu AA6300 с электротермической атомизацией (генератор GFA-EX7) и с автосемплером на 40 образцов. Для анализа использовались следующие реактивы: азотная кислота, перекись водорода, деионизированная вода. Количественное определение осуществлялось путем снятия спектра ионов кальция в биологических образцах, с последующей обработкой полученных данных с помощью программного обеспечения Shimadzu for AA6300 (16).

Определение влажности и эластичности кожи лица выполняли на аппарате SoftPlusCPU (Callegari S.p.A.). Принцип метода исследования влажности заключается в определении содержания воды в коже емкостным методом. Принцип метода измерения эластичности заключается в измерении деформации кожи (уровень эластичности) при всасывании кожи специальным датчиком. Датчик прибора располагали на ровном участке кожи так, чтобы обеспечить прилегание к коже должным образом. После завершения измерения происходит считывание результата, который в дальнейшем распечатывался на термопринтере, избегали проведения измерения на мягких участках кожи из-за возможности получения недостоверных результатов.

Биоимпедансометрия. Обследование участников испытаний методом биоимпедансометрии проводилось с использованием медицинского анализатора жировой массы TANITA BC-543 в режиме «Анализ» с измерением содержания воды, жира, костной массы, мышечной массы, показателя базального метаболизма.

Рентгеновская денситометрия проводилась с использованием костного денситометра LEXXOS, использующего 2D-детектор совместно с рентгеновским излучателем конусной формы; источник излучения испускает пучок высокой и низкой энергии (напряжение 75 и 140 кВ). Система позволяет проводить исследования на различных областях: спина, бедро, предплечье, используя по две рентгеновские экспозиции со временем исследования менее 1,5 с, и дополнительно можно проводить исследование всего тела.

Электронейромиография. Электронейромиографическое исследование с целью оценки состояния мышечной системы проводилось на основных мышцах лица: круговая мышца глаза и лобная мышца. Электронейромиографическое обследование проводилось на приборе «Нейро-МВП-Микро» (рег. уд. № ФСР2008/03011) производства фирмы «Нейрософт» (Россия, г. Иваново). Регистрация потенциалов проводилась поверхностными адгезивными твердотельными электродами (Fiab, F3001ECG). Проводилось исследование по скуловой ветви лицевого нерва (г. Zygomaticus). Активный электрод накладывался на верхнее веко, референтный – на спинку носа. Стимуляция проводилась электрическим прямоугольным импульсом на уровне скуловой кости. Проводилась регистрация М-ответа при супрамаксимальной силе стимула. Дополнительно проводилось исследование нервно-мышечной передачи методом ритмической стимуляции частотой 3 Гц. Для оценки надежности нервно-мышечной передачи регистрировалось пять последовательных М-ответов с измерением декремента пятого ответа относительно первого. Для повышения достоверности полученного результата и исключения артефактных кривых проводилось несколько серий стимулов с выбором наиболее стабильной серии.

При проведении стимуляционной электромиографии анализировались следующие параметры: амплитуда М-ответа (негативная фаза); площадь М-ответа (негативная фаза); латентность М-ответа; декремент амплитуды М-ответа (пик-пик) при ритмической стимуляции от 1-го ко 2-му стимулу, декремент амплитуды М-ответа (пик-пик) при ритмической стимуляции от 1-го к 5-му стимулу. Для оценки сократительной способности мышечных групп проводилась поверхностная электромиография лобной мышцы и мышцы, окружающей глаз. В каждом случае проводилась регистрация трех кривых с периодом анализа в 3,5 с. После этого для каждой стороны рассчитывались усредненные параметры: средняя амплитуда; средняя частота; амплитудно-частотный коэффициент. Для оценки сократительной способности мышц использовалось соотношение активности лобной мышцы, относительно активности мышцы, окружающей глаз, выраженной в процентах.

Ручной массаж. Ручной массаж проводили у пациентов по методике пластического массажа. Курс массажа составлял 4 процедуры с перерывами в 10 дней.

Микротоковая терапия. Микротоковую терапию выполняли на аппарате Е-2000 токами средней интенсивности 80–120 мкА. Продолжительность процедуры

составляла 15 мин. Курс составлял 4 процедуры с перерывами в 10 дней.

Препарат Альфа Д3. Лекарственная форма: капсулы мягкие желатиновые, красновато-коричневого цвета, овальные, с напечатанной черными чернилами дозированной «0,25»; содержимое капсул – масляный раствор бледно-желтого цвета. В одной капсуле содержится 0,25 мкг альфакальцидола. Препарат назначали внутрь в рекомендуемой дозе по 0,25 мкг (1 капсула) 1 раз в сутки в течение 60 дней в соответствии с инструкцией по применению.

Мезотерапия препаратом Mesohyal DMAE. Лекарственная форма: ампулы объемом 5 мл. Состав: Гиалуронат натрия: 12,5 мг/ампула – 2,5 мг/мл; Деанолбитартрат: (DMAE); Гидроксиднатрия. Растворитель: Вода для инъекций: достаточное количество 5 мл. Процедуру введения препарата проводили с помощью шприца и иглы 30G по методике «микропапул». Размер иглы выбирался врачом, проводящим процедуру. Курс составлял 4 процедуры с перерывами в 10 дней.

Для **статистической обработки результатов** исследования использовались методы математической статистики, включающие расчет числовых характеристик случайных величин, проверки статистических гипотез с использованием параметрических и непараметрических критериев, корреляционного и дисперсионного анализа. Сравнение прогнозируемых и наблюдаемых частот встречаемости исследуемых признаков проводилось с помощью критерия Хи-квадрат, Т-критерия Вилкоксона – Манна – Уитни и теста Стьюдента. Для статистической обработки материала использовались электронные таблицы Microsoft Excel и пакет программ для интеллектуального анализа биомедицинских данных, разработанных И.Ю. Торшиным в рамках топологического подхода к анализу данных [12–14].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из основных задач настоящего исследования являлось установление эффектов воздействия альфакальцидола на состоянии кожи и мышц лица при использовании в составе процедур эстетической медицины для ухода за кожей: массаж (группа 1А «массаж + альфакальцидол» и 1Б – «только массаж») или мезотерапия (группа 2А «мезотерапия + альфакальцидол» и 2Б – «только мезотерапия»). При анализе собранных данных анализ эффектов препарата проводился в рамках дизайна «случай – контроль» как по отдельности для каждого вида этих процедур (массаж: сравнение групп 1А:1Б; мезотерапия: сравнение групп 2А:2Б), так и в объединенной группе пациентов (сравнение групп 1А + 2А:1Б + 2Б).

Характерной особенностью собранных данных являлось наличие существенных различий в значениях изученных параметров между индивидуальными пациентками на День «0». Например, значения влажности кожи лица у пациенток группы 1А отличались в 10...20 раз, так что среднеквадратичное отклонение даже превышало среднее значение параметра. Присутствие таких различий существенно осложняет анализ статистической

достоверности эффективности использования альфакальцидола. Поэтому, наряду с анализом статистической значимости значений исследованных параметров, также была исследована значимость прироста или падения значений между группами в динамике терапии. Такого рода «разностный анализ» позволяет учесть индивидуальные различия между пациентками и более точно исследовать эффект препарата в динамике лечения.

Далее, последовательно рассмотрены эффекты приема альфакальцидола на уровни кальция, 25(ОН)D в сыворотке крови, оценка динамики параметров состояния кожи посредством биоимпедансометрии (эластичность, влажность, содержание жира), результаты исследования костной ткани посредством двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и динамика показателей электромиографии лицевых мышц.

ЭФФЕКТЫ ПРИЕМА АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛА НА УРОВНИ 25(ОН)D И КАЛЬЦИЯ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Биологические эффекты витамина D осуществляются при достаточных концентрациях активных форм витамина в сыворотке крови. Соответственно, прием препаратов витамина D должен стимулировать повышение уровней 25(ОН)D в крови.

В настоящем исследовании прием альфакальцидола приводил к достоверному повышению уровней 25(ОН)D как в соответствии с анализом значений уровней (табл. 1), так и при разностном анализе (табл. 2). При этом повышение происходило от концентраций 25(ОН)D в сыворотке крови существенно ниже нормы (25(ОН)D 30–100 нг/мл) [4].

Например, на День «0» средняя концентрация 25(ОН)D в группе 1А + 2А составила 17 ± 5 нг/мл (что соответствует выраженному дефициту витамина D, диагноз по МКБ-10 – E55.9 недостаточность витамина D), а через 60 дней приема препарата составила 27 ± 8 нг/мл ($P = 0,001$). В группе 1Б + 2Б средние уровни 25(ОН)D достоверно не изменялись (рис. 1).

● **Таблица 1.** Динамика концентраций кальция и 25(ОН)D

● **Table 1.** Calcium and 25(ОН)D level time profile

Параметр	День «0»		P	День «60»		P
Группа 1	1А	1Б		1А	1Б	
Кальций, мг/л	85 ± 11	92 ± 9	0,08	92 ± 8	91 ± 6	0,2
Группа 2	2А	2Б		2А	2Б	
Кальций, мг/л	86 ± 10	92 ± 8	0,07	96 ± 6	85 ± 10	0,01
25(ОН)D, нг/мл	16 ± 5	20 ± 9	-	31 ± 7	13 ± 6	$1 \cdot 10^{-5}$
Объединенная группа	1А + 2А	1Б + 2Б		1А + 2А	1Б + 2Б	
Кальций, мг/л	85 ± 10	92 ± 8	0,01	95 ± 7	88 ± 8	0,02
25(ОН)D, нг/мл	17 ± 5	$20,5 \pm 8$	0,07	27 ± 8	17 ± 7	0,001

Примечание. Сравнение эффектов препарата Альфа Д3 проводилось в группах 1А (массаж + альфакальцидол), 1Б (только массаж), 2А (мезотерапия + альфакальцидол), 2Б (только мезотерапия) и в объединенных группах 1А + 2А ($n = 22$), 1Б + 2Б ($n = 16$).

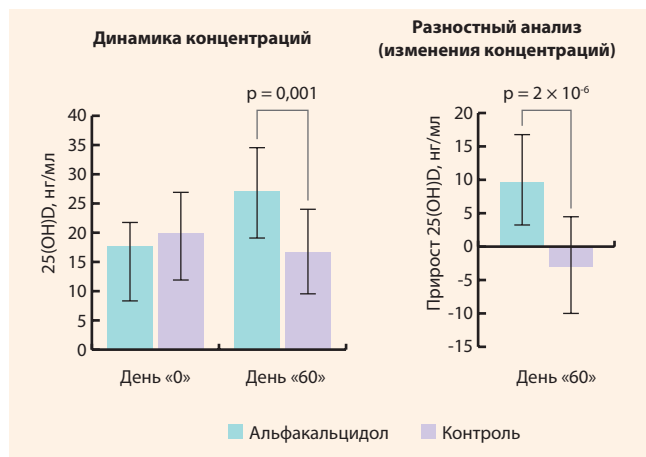
● **Таблица 2.** Разностный анализ динамики концентраций кальция и 25(OH)D в сыворотке крови (n = 40)

● **Table 2.** Differential analysis of serum calcium and 25(OH)D level time profile (n = 40)

Параметр	День «60»		P
Группа 1	1А	1Б	
Прирост кальция, мг/л	8 ± 8	-1 ± 7	0,017
Прирост 25(OH)D, нг/мл	4,5 ± 4,3	1 ± 2,5	0,035
Группа 2	2А	2Б	
Прирост кальция, мг/л	10 ± 4	-6 ± 15	0,007
Прирост витамина 25(OH)D, нг/мл	15 ± 6	-7 ± 7	3·10 ⁻⁶
Объединенная группа	1А + 2А	1Б + 2Б	
Прирост кальция, мг/л	9 ± 7	-4 ± 12	0,0005
Прирост витамина 25(OH)D, нг/мл	10 ± 7	-3 ± 7	2·10 ⁻⁶

● **Рисунок 1.** Уровни 25(OH)D в динамике, объединенные группы 1А + 2А и 1Б + 2Б

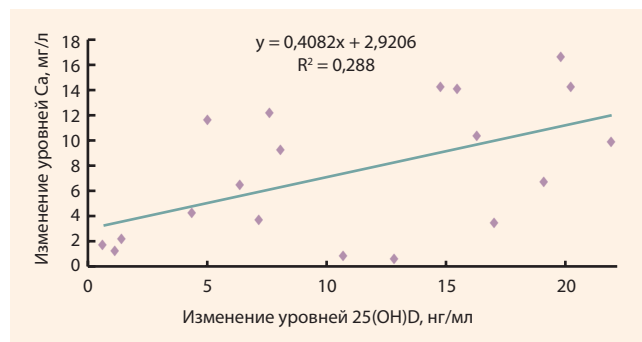
● **Figure 1.** 25(OH)D level time profile, combined groups 1А + 2А and 1Б + 2Б



И анализ абсолютных значений, и разностный анализ показали, что прирост уровней 25(OH)D, приводящий к нормализации обеспеченности витамином, также сопровождался нормализацией уровней кальция в крови. При норме кальция в крови 92–110 мг/л, на День «0» во всех группах средние значения уровней кальция в ПК были ниже нижней границы диапазона нормы (например, в группе 1А + 2А – 85 ± 10 мг/л). Прием альфакальцидола приводил к нормализации уровней кальция (день «60», 95 ± 7 мг/л, прирост +9 ± 7 мг/л), в то время как в контрольной группе отмечалось падение уровней кальция ПК (-4 ± 12 мг/л, P = 0,0005). Регрессионный анализ показал, что прирост уровня кальция был дозозависим: более высокому приращению концентрации 25(OH)D в крови соответствовало в среднем и более высокое приращение уровней кальция в крови (рис. 2). Кальций необходим не только для поддержания структуры кости, но и для поддержания активности ферментов, образующих соединительнотканную основу кожи [4].

● **Рисунок 2.** Корреляция между приростом уровня 25(OH)D и приростом уровня кальция в сыворотке крови при приеме альфакальцидола на день «60» (группа 1А + 2А, n = 20)

● **Figure 2.** Correlation between serum 25(OH)D level gain and calcium level gain during administration of alfacalcidol on Day 60 (group 1А + 2А, n = 20)



Показатели двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в динамике приема альфакальцидола

Достоверное повышение концентраций 25(OH)D и кальция в сыворотке крови в ходе приема альфакальцидола указывает на возможность улучшения состояния костной ткани обследуемых. Одним из наиболее надежных методов оценки состояния костной ткани является измерение минеральной плотности кости (МПК) посредством рентгеновской абсорбциометрии.

Разностный анализ полученных результатов показал, что прием альфакальцидола способствовал улучшению показателей состояния костной ткани (табл. 3). Данные в табл. 3 указывают на достоверное увеличение локальной минеральной плотности кости (в среднем на 12–16 г, площади поверхности кости (в среднем на 2...3 см²) и на снижение относительного содержания жировой ткани (на -2...-3%). В объединенной группе 1А + 2А также установлено достоверное повышение общей МПК (на 0,03 ± 0,03 г/см³, рис. 3).

Важно отметить, что при приеме альфакальцидола повышалось значение Т-критерия – важнейший показатель для дифференциального диагноза остеопении и остеопороза (osteopenia – Т-критерий < -1,0, остеопороз – Т-критерий < -2,5). В объединенной группе 1А + 2А прием альфакальцидола соответствовал достоверному повышению значения Т-критерия (+0,4 ± 0,5, P = 0,0002), в то время как проведение процедур без приема альфакальцидола (группа 1Б + 2Б) способствовало снижению значения Т-критерия (-0,07 ± 0,2). Положительный эффект был наиболее выражен в группе пациенток, проходивших мезотерапию совместно с альфакальцидолом, – положительная динамика Т-критерия составила +0,5 ± 0,6 (P = 0,01).

Оценка состояния кожи методом биоимпедансометрии и эффекты дополнения реабилитационных процедур альфакальцидолом

Положительная динамика концентраций 25(OH)D и кальция в сыворотке крови в результате применения альфакальцидола в течении 60 суток – необходимое условие положительного воздействия препарата на

● **Таблица 3.** Разностное сравнение показателей двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в динамике приема альфакальцидола на день «60»

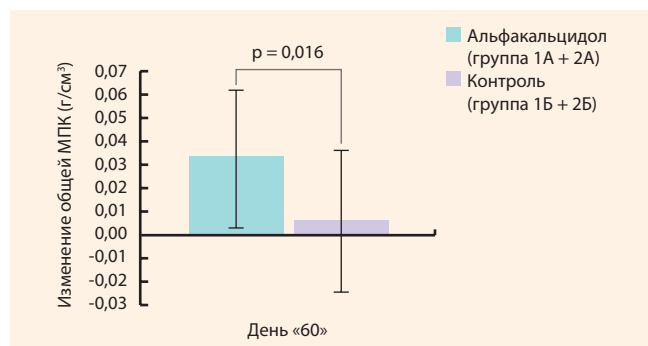
● **Table 3.** Differential comparison of dual-energy X-ray absorptiometry indicators during administration of alfacalcidol on Day 60

Параметр	День «60»		P
Группа 1	1A	1Б	
Изменение локальной МПК, г	+12 ± 8	-1,97 ± 3	0,002
Изменение площади кости (см ²)	+3,4 ± 3	-0,21 ± 1	0,007
Изменение Т-критерия	+0,35 ± 0,3	-0,1 ± 0,2	0,006
Группа 2	2A	2Б	
Изменение общей МПК (г/см ³)	0,03 ± 0,03	0 ± 0,001	0,003
Изменение локальной МПК, г	16 ± 15	0,3 ± 0,6	0,004
Изменение площади кости, см ²	2 ± 2	-0,3 ± 0,6	0,002
Изменение Т-критерия	0,5 ± 0,6	-0,03 ± 0,1	0,01
Изменение жировой массы (%)	-1,7 ± 1,2	+1 ± 2,9	0,02
Объединенная группа	1A+2A	1Б+2Б	
Изменение общей МПК (г/см ³)	+0,03 ± 0,03	+0,006 ± 0,03	0,016
Изменение локальной МПК, г	+14 ± 12	+1,1 ± 2,5	4·10 ⁻⁵
Изменение площади кости, см ²	+2,7 ± 3,2	-0,25 ± 0,79	0,0002
Изменение Т-критерия	+0,4 ± 0,5	-0,07 ± 0,2	0,0002
Изменение жировой массы (%)	-2,7 ± 3	+0,65 ± 3,2	0,002

Примечание. МПК – минеральная плотность кости.

● **Рисунок 3.** Изменение МПК по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии

● **Figure 3.** Changes in bone mineral density based on dual-energy X-ray absorptiometry findings



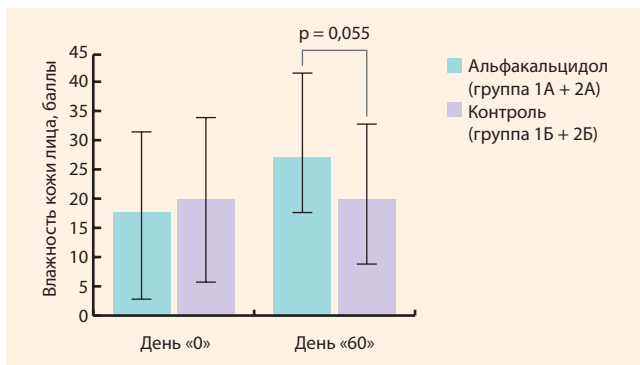
состояние кожных покровов. Оценка состояния тканей кожных покровов проводилась методом биоимпедансометрии, которая позволяет получить количественные характеристики пропорций между мышечной и жировой тканью, количественно оценить увлажненность кожи у обследуемых пациенток.

Прием альфакальцидола достоверно приводил к повышению эластичности и увлажненности кожи лица, а также к снижению содержания висцерального жира (табл. 4). Например, в объединенной группе 1А + 2Б увлажненность кожи лица возросла от 17 ± 14 баллов

на День «0» до 29 ± 14 баллов на день «60» (P = 0,055). В контрольной группе не было отмечено существенного изменения увлажненности кожи лица (день «60», 21 ± 13 баллов, рис. 4).

● **Рисунок 4.** Показатели увлажненности кожи лица в динамике терапии

● **Figure 4.** Changes in facial skin moisture content indicators during the therapy



Результаты разностного анализа (табл. 5, рис. 5), указывающего на состояние кожи в динамике лечения, существенно дополняют приведенные выше результаты. В целом по данным биоимпедансометрии прирост эластичности и влажности кожи происходил на фоне достоверного повышения базального метаболизма и сопровождался снижением содержания висцерального жира, снижением веса и приростом мышечной массы.

Воздействие альфакальцидола на показатели электромиографии мышц лица в рамках комплексного ухода за кожей лица

Данные клинко-эпидемиологических исследований показывают, что витамин D принципиально необходим для роста и поддержки структуры миоцитов скелетной и

● **Таблица 4.** Динамика абсолютных значений показателей влажности, эластичности кожи и содержания висцерального жира

● **Table 4.** Changes in absolute values of skin moisture content, elasticity, and visceral fat content indicators

Параметр	День «0»		P	День «60»		P
Группа 1	1A	1Б		1A	1Б	
Эластичность кожи лица, баллы	45 ± 4	47 ± 1	0,04	47 ± 3	46 ± 2	0,4
Группа 2	2A	2Б		2A	2Б	
Влажность кожи лица, баллы	21 ± 15	23 ± 14	-	30 ± 17	18 ± 8	0,03
Объединенная группа	1A + 2A	1Б + 2Б		1A + 2A	1Б + 2Б	
Влажность кожи лица, баллы	17 ± 14	20 ± 14	-	29 ± 14	21 ± 13	0,055
Содержание висцер. жира, %	7,6 ± 2,7	8,3 ± 2,4	-	6,0 ± 2,4	8,2 ± 2,3	0,005

гладкой мускулатуры. Известны так называемые «медленные» и «быстрые» эффекты витамина D на состояние мышечной ткани [4]. Медленные эффекты приема витамина D реализуются в течение месяцев/лет и основываются на влиянии на фосфатно-кальцевый метаболизм и формирование структуры мышечных клеток. Быстрые эффекты витамина D могут проявляться уже в течение нескольких минут и включают воздействие активных форм витамина D на внутриклеточные уровни кальция, активацию сигнального каскада фосфоинозитола-протеинкиназы C, который способствует высвобождению Ca^{2+} из внутриклеточных компартментов миоцитов.

В настоящем исследовании «медленные» эффекты приема витамина D на функционирование мышц лица исследовались посредством электромиографии (ЭМГ), которая позволяет количественно исследовать нервно-мышечную передачу и рефлекторную активность различных мышц. Прием альфакальцидола оказывал положительное воздействие на показатели ЭМГ (табл. 6, рис. 6).

В объединенной группе (сравнение групп 1А + 2А и 1Б + 2Б) была установлена положительная динамика амплитуды моторного ответа мышцы (т. н. М-ответ) и декремент-теста 1–5. Амплитуда моторного ответа мышцы отражает сократительную способность мышцы. Прием альфакальцидола способствовал более выраженному положительному изменению амплитуды моторного ответа ($+0,25 \pm 0,22$ мВ, правая сторона лица; $+0,23 \pm 0,16$ мВ, левая сторона лица, $P < 0,02$ в обоих случаях), чем в контрольной группе ($+0,12 \pm 0,12$ и $+0,11 \pm 0,13$, соответственно, для правой и левой сторон лица).

Декремент-тест 1–5 характеризует процент снижения амплитуды пятого моторного ответа в серии относительно первого моторного ответа. Данный параметр отражает степень надежности нервно-мышечной передачи (норма: $-5\%...+5\%$). Серединой интервала нормы, т. е. и наиболее приемлемым значением, является значение декремент-теста 1–5, равное 0%. При приеме альфакальцидола отмечалось смещение от более высоких значений декремент-теста на день «0» ($2,4 \pm 3,2$) к середине интер-

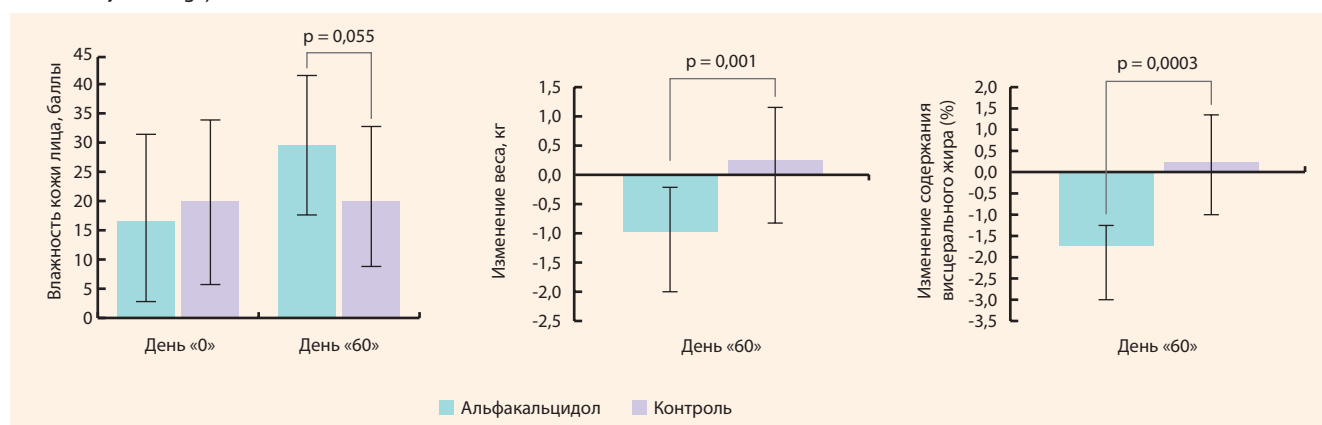
● **Таблица 5.** Динамика показателей влажности, эластичности и содержания висцерального жира кожи – разностный анализ
● **Table 5.** Changes in skin moisture content, elasticity, and visceral fat content indicators – differential analysis

Параметр	День «60»		P
Группа 1	1А	1Б	
Прирост эластичности, баллы	$1,5 \pm 1,3$	$-1,1 \pm 2,3$	0,012
Изменение содержание висцерального жира (%)	$-1,7 \pm 0,5$	$-0,3 \pm 2$	0,046
Прирост мышечной массы (кг)	$0,67 \pm 0,67$	$-1,27 \pm 1,8$	0,01
Изменение базального метаболизма (ккал)	29 ± 16	-84 ± 121	0,024
Группа 2	2А	2Б	
Прирост влажности в баллах	8 ± 6	-5 ± 15	0,02
Изменение веса, кг	$-1 \pm 0,5$	$+0,2 \pm 1$	0,005
Изменение содержание висцерального жира (%)	$-1,6 \pm 0,5$	$+0,1 \pm 1$	0,001
Изменение содержания воды (%)	$+1,3 \pm 1,4$	$-1,7 \pm 3,7$	0,03
Прирост витамина D3, нг/мл	15 ± 6	-7 ± 7	$3 \cdot 10^{-6}$
Объединенная группа	1А + 2А	1Б + 2Б	
Прирост эластичности в баллах	$+0,3 \pm 1,5$	$-1,5 \pm 2,4$	0,01
Прирост влажности в баллах	11 ± 8	1 ± 20	0,05
Изменение веса, кг	$-0,98 \pm 0,83$	$+0,15 \pm 1$	0,001
Изменение содержания висцерального жира (%)	$-1,7 \pm 0,5$	$-0,07 \pm 1,4$	0,0003
Изменение содержания воды (%)	$0,9 \pm 1$	$-0,4 \pm 3$	0,07
Изменение мышечной массы (кг)	$0,69 \pm 0,97$	$-0,9 \pm 2,2$	0,009
Изменение базального метаболизма, ккал	29 ± 17	-39 ± 100	0,01

вала нормы ($0,8 \pm 1,4$, день «60»). Разностный анализ показал достоверность соответствующего изменения декремент-теста ($-1,5 \pm 1,7\%$, правая сторона лица, $P = 0,002$; $-1,4 \pm 2,9\%$, левая сторона лица, $P = 0,03$) по сравнению с контрольной группой.

● **Рисунок 5.** Разностный анализ динамики показателей состояния кожи при приеме альфакальцидола (по данным биоимпедансометрии)

● **Figure 5.** Differential analysis of changes in skin condition indicators during administration of alfacalcidol (based on bioimpedansometry findings)



● **Таблица 6.** Разностный анализ динамики значений показателей электромиографии в результате приема альфакальцидола
 ● **Table 6.** Differential analysis of changes in electromyography indicators, as a result of taking alfalcidol

Параметр	День «60»		P
Группа 1	1А	1Б	
Изменение декремент-теста 1–5%, П	-2,05 ± 2	-0,3 ± 1	0,014
Изменение средней амплитуды интерференционного паттерна (мкВ), глаз, П	21 ± 18	3 ± 3	0,005
Изменение средней амплитуды интерференционного паттерна (мкВ), глаз, Л	34 ± 15	7 ± 5	7·10 ⁻⁵
Изменения средней амплитуды интерференционного паттерна (мкВ), лоб, П	17 ± 7	-0,3 ± 4	10 ⁻⁵
Изменения средней амплитуды интерференционного паттерна (мкВ), лоб, Л	18 ± 6	0,8 ± 4	5·10 ⁻⁷
Изменение соотношения степени сокращения лобной мышцы и круговой мышцы глаза по ЭМГ (%), П	-12 ± 15	7 ± 27	0,06
Изменение соотношения степени сокращения лобной мышцы и круговой мышцы глаза по ЭМГ (%), Л	-12 ± 18	5 ± 19	0,036
Группа 2	2А	2Б	
Изменение декремент-теста 1–5, П	-1 ± 1,3	-0,1 ± 0,2	0,03
Изменение амплитуды моторного ответа, мВ, П	+0,23 ± 0,21	0,07 ± 0,06	0,02
Изменение амплитуды моторного ответа, мВ, Л	0,24 ± 0,12	0,07 ± 0,11	0,004
Изменение декремент-теста 1–5, Л	-2,4 ± 2,2	-0,2 ± 0,7	0,004

Параметр	День «60»		P
Изменение средней амплитуды интерференционного паттерна (мкВ), глаз, П	24 ± 13	2,7 ± 2,2	0,0001
Изменение средней амплитуды интерференционного паттерна (мкВ), глаз, Л	27 ± 10	6 ± 2	3·10 ⁻⁵
Изменение средней амплитуды интерференционного паттерна (мкВ), лоб, П	20 ± 8	1,5 ± 3,6	2·10 ⁻⁶
Изменение средней амплитуды интерференционного паттерна (мкВ), лоб, Л	24 ± 9	-1 ± 5	5·10 ⁻⁷
Объединенная группа	1А + 2А	1Б + 2Б	
Изменение амплитуды моторного ответа, мВ, П	+0,25 ± 0,22	+0,12 ± 0,12	0,02
Изменение декремент-теста 1–5, П	-1,5 ± 1,7	-0,2 ± 0,7	0,002
Изменение амплитуды моторного ответа, мВ, Л	+0,23 ± 0,16	+0,11 ± 0,13	0,01
Изменение декремент-теста 1–5, Л	-1,4 ± 2,9	+0,04 ± 1,5	0,03
Изменение средней амплитуды интерференционного паттерна (мкВ), глаз, П	+23 ± 16	+3 ± 2,5	4·10 ⁻⁶
Изменение средней амплитуды интерференционного паттерна (мкВ), глаз, Л	+30 ± 14	+6,5 ± 3,3	2·10 ⁻⁸
Изменение средней амплитуды интерференционного паттерна (мкВ), лоб, П	+18 ± 8	+0,6 ± 4	10 ⁻¹⁰
Изменение средней амплитуды интерференционного паттерна (мкВ), лоб, Л	+21 ± 8	-0,2 ± 5	3·10 ⁻¹²

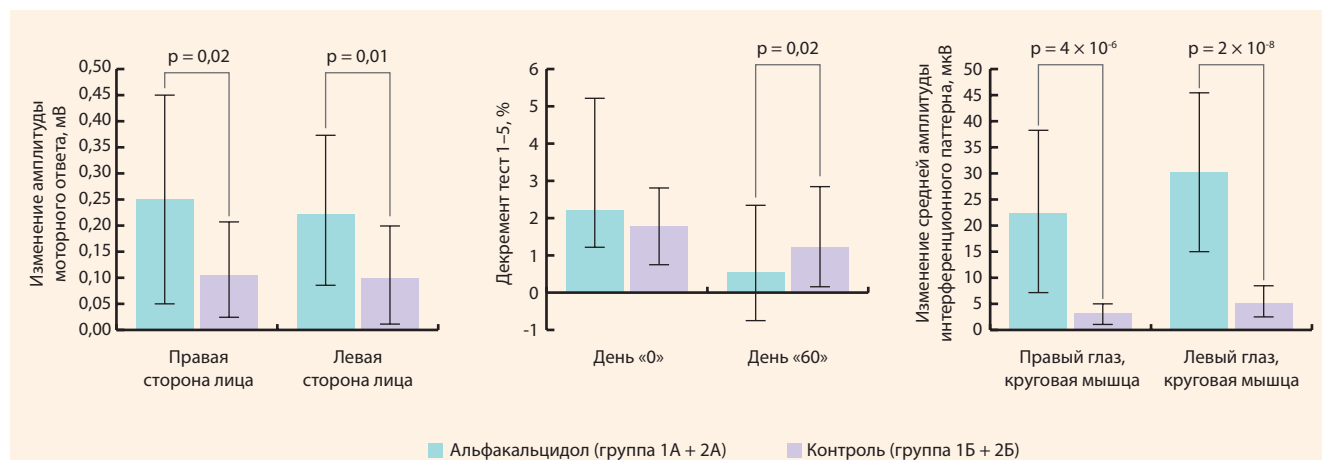
Примечание. «П» – правая сторона лица; «Л» – левая сторона лица; «глаз» – круговая мышца глаза; «лоб» – лобная мышца.

Прием альфакальцидола улучшал показатели поверхностной электромиограммы при максимальном произвольном мышечном напряжении круговых мышц глаз и лобной мышцы. Средняя амплитуда интерференционного паттерна, отражающая степень максимального произвольного сокращения мышцы, достоверно увеличивалась при приеме альфакальцидола. При приеме альфакальцидола, изменение средней амплитуды интерференционно-

го паттерна составило +23 ± 16 мкВ для правой круговой мышцы глаза ($P = 4 \times 10^{-6}$) и +30 ± 14 ($P = 2 \times 10^{-8}$) для левой круговой мышцы глаза, +18 ± 8 мкВ для правой лобной мышцы и +21 ± 8 мкВ ($P = 3 \times 10^{-12}$) для левой лобной мышцы.

Следует отметить, что у женщин, получавших альфакальцидол в дозе 0,25 мкг/сут в течение 60 дней, никаких побочных эффектов отмечено не было.

● **Рисунок 6.** Динамика ряда показателей электромиографии в динамике терапии
 ● **Figure 6.** Changes in some electromyography indicators during the therapy



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В комплексной терапии возрастного птоза лица используются различные подходы: мимическая гимнастика, массаж, физиотерапия, мезотерапия и др. Восполнение дефицита витамина D, оказывающего существенное влияние на структуру и функцию кожи и мышц лица, является малоиспользуемым резервом реабилитации. Включение альфакальцидола в комплексные программы реабилитации (пластический массаж лица + микроотоковая терапия или мезотерапия диэтиламиноэтанолом) позволило достоверно улучшить эластичность/увлажненность кожи и нейрофизиологические характеристики лицевых мышц. Для объективной оценки состояния пациенток использовались лабораторные и инструментальные методы диагностики, в т. ч. биоимпедансометрия, рентгеновская абсорбциометрия и электромиография.

Прием альфакальцидола достоверно повышал концентрации 25(OH)D (от 17 ± 5 нг/мл до 27 ± 8 нг/мл, $P = 0,001$) и кальция (от 86 ± 10 мг/л до 96 ± 6 мг/л, $P = 0,01$) в сыворотке крови. Положительной динамике концентраций 25(OH)D и кальция при приеме альфакальцидола соответствовало повышение общей МПК ($+0,03 \pm 0,03$ г/см³, контроль: $+0,006 \pm 0,03$, $P = 0,016$) и Т-критерия ($+0,4 \pm 0,5$, контроль: $-0,07 \pm 0,2$, $P = 0,0002$), что указывает на компенсацию дефицита витамина D и улучшение метаболизма костной ткани. В то же время в контроле отмечено

снижение значений Т-критерия на фоне снижения концентраций 25(OH)D и кальция.

Повышение уровней 25(OH)D и кальция при приеме альфакальцидола сопровождалось положительной динамикой состояния кожи по данным биоимпедансометрии. Прием препарата достоверно приводил к повышению увлажненности кожи лица (от 17 ± 14 баллов до 29 ± 14 баллов, $P = 0,055$, контроль: нет достоверных изменений) и оказывал положительное воздействие на нейрофизиологию мышц (в частности, повышал амплитуду моторного ответа на $+0,24 \pm 0,22$, $P < 0,02$).

Таким образом, прием альфакальцидола способствовал приросту эластичности и влажности кожи лица на фоне достоверного снижения содержания висцерального жира и улучшения функции мышц. Соответственно, эффективность комплексной реабилитации пациенток с возрастным птозом лица может быть существенно повышена при использовании весьма простой меры – включения приема альфакальцидола *per os*. Эффективность реабилитации при использовании альфакальцидола будет особенно выражена у пациенток с дефицитом витамина D (25(OH)D < 20 нг/мл), соответствующим диагнозу по МКБ-10 – E.55.9 Недостаточность витамина D неуточненная.



Поступила / Received 10.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 30.09.2020

Принята в печать / Accepted 12.12.2020

Список литературы

- Kamwa V., Hassan-Smith Z.K. The inter-relationship between marginal vitamin D deficiency and muscle. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2019;26(6):322–328. doi: 10.1097/MED.0000000000000504.
- Громова О.А., Торшин И.Ю. *Микронутриенты и репродуктивное здоровье. Руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 672 с. Режим доступа: <https://static.my-shop.ru/product/pdf/374/3734974.pdf>.
- El Hajj C., Fares S., Chardigny J.M., Boirie Y., Walrand S. Vitamin D supplementation and muscle strength in pre-sarcopenic elderly Lebanese people: a randomized controlled trial. *Arch Osteoporos.* 2018;14(1):4. doi: 10.1007/s11657-018-0553-2.
- Гусев Е.И., Захарова И.Н. (ред.) *Витамин D. Смена парадигмы*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 568 с. Режим доступа: https://www.rfbr.ru/rffi/ru/books/o_1955521#7.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Спиричев В.Б. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D указывает на широкий спектр потенциальных применений витамина D в терапии. *Медицинский совет*. 2016;1(1):12–21. doi: 10.21518/2079-701X-2016-1-12-21.
- Szeto F.L., Sun J., Kong J., Duan Y., Liao A., Madara J.L., Li Y.C. Involvement of the vitamin D receptor in the regulation of NF-kappaB activity in fibroblasts. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103(3–5):563–566. doi: 10.1016/j.jsmb.2006.12.092.
- Reinholz M., Schaubert J. Vitamin D and innate immunity of the skin. *Dtsch Med Wochenschr.* 2012;137(46):2385–2389. (In German) doi: 10.1055/s-0032-1327277.
- Segaert S. Vitamin D regulation of cathelicidin in the skin: toward a renaissance of vitamin D in dermatology? *J Invest Dermatol.* 2008;128(4):773–775. doi: 10.1038/jid.2008.35.
- Burkiewicz C.J., Guadagnin F.A., Skare T.L., do Nascimento M.M., Servin S.C., de Souza G.D. Vitamin D and skin repair: a prospective, double-blind and placebo controlled study in the healing of leg ulcers. *Rev Col Bras Cir.* 2012;39(5):401–407. doi: 10.1590/s0100-69912012000500011.
- Russell M. Assessing the relationship between vitamin D3 and stratum corneum hydration for the treatment of xerotic skin. *Nutrients.* 2012;4(9):1213–1218. doi: 10.3390/nu4091213.
- Capatina C., Caragheorgheopol A., Berteau M., Poiana C. Short-term Administration of Alphacalcidol is Associated with More Significant Improvement of Muscular Performance in Women with Vitamin D Deficiency Compared to Native Vitamin D. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2016;124(8):461–465. doi: 10.1055/s-0042-103932.
- Torshin I.Y. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. *Pattern Recognit Image Anal.* 2013;23:319–327. doi: 10.1134/S1054661813020156.
- Torshin I.Y., Rudakov K.V. On the theoretical basis of the metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognit Image Anal.* 2015;25:577–587. doi: 10.1134/S1054661815040252.
- Torshin I.Y., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of recognition and classification problems. Part 1: Properties of compactness. *Pattern Recognit Image Anal.* 2016;26:274–284. doi: 10.1134/S1054661816020255.

References

- Kamwa V., Hassan-Smith Z.K. The inter-relationship between marginal vitamin D deficiency and muscle. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2019;26(6):322–328. doi: 10.1097/MED.0000000000000504.
- Gromova O.A., Torshin I.Yu. *Micronutrients and Reproductive Health. Leadership*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 672 p. (In Russ.) Available at: <https://static.my-shop.ru/product/pdf/374/3734974.pdf>.
- El Hajj C., Fares S., Chardigny J.M., Boirie Y., Walrand S. Vitamin D supplementation and muscle strength in pre-sarcopenic elderly Lebanese people: a randomized controlled trial. *Arch Osteoporos.* 2018;14(1):4. doi: 10.1007/s11657-018-0553-2.
- Guseva E.I., Zakharova I.N. (ed.) *Vitamin D. Paradigm change*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 568 p. (In Russ.) Available at: https://www.rfbr.ru/rffi/ru/books/o_1955521#7.
- Gromova O.A., Torshin I.Y., Spirichev V.B. Genome-wide analysis of vitamin D receptor binding sites indicates a wide range of potential therapeutic uses for vitamin D. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2016;1(1):12–21. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-1-12-21.
- Szeto F.L., Sun J., Kong J., Duan Y., Liao A., Madara J.L., Li Y.C. Involvement of the vitamin D receptor in the regulation of NF-kappaB activity in fibroblasts. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103(3–5):563–566. doi: 10.1016/j.jsmb.2006.12.092.
- Reinholz M., Schaubert J. Vitamin D and innate immunity of the skin. *Dtsch Med Wochenschr.* 2012;137(46):2385–2389. (In German) doi: 10.1055/s-0032-1327277.
- Segaert S. Vitamin D regulation of cathelicidin in the skin: toward a renaissance of vitamin D in dermatology? *J Invest Dermatol.* 2008;128(4):773–775. doi: 10.1038/jid.2008.35.

9. Burkiwicz C.J., Guadagnin F.A., Skare T.L., do Nascimento M.M., Servin S.C., de Souza G.D. Vitamin D and skin repair: a prospective, double-blind and placebo controlled study in the healing of leg ulcers. *Rev Col Bras Cir.* 2012;39(5):401–407. doi: 10.1590/s0100-69912012000500011.
10. Russell M. Assessing the relationship between vitamin D3 and stratum corneum hydration for the treatment of xerotic skin. *Nutrients.* 2012;4(9):1213–1218. doi: 10.3390/nu4091213.
11. Capatina C., Caragheorgheopol A., Berteanu M., Poiana C. Short-term Administration of Alphacalcidol is Associated with More Significant Improvement of Muscular Performance in Women with Vitamin D Deficiency Compared to Native Vitamin D. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2016;124(8):461–465. doi: 10.1055/s-0042-103932.
12. Torshin I.Y. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. *Pattern Recognit Image Anal.* 2013;23:319–327. doi: 10.1134/S1054661813020156.
13. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the theoretical basis of the metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognit Image Anal.* 2015;25:577–587. doi: 10.1134/S1054661815040252.
14. Torshin I.Y., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of recognition and classification problems. Part 1: Properties of compactness. *Pattern Recognit Image Anal.* 2016;26:274–284. doi: 10.1134/S1054661816020255.

Информация об авторах:

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, научный руководитель Института фармакоинформатики, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление»; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2; ведущий научный сотрудник, Центр хранения и анализа больших данных, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1; Scopus Author ID: 7003589812; WOS ID: J-4946-2017; Author ID: 94901; SPIN-код: 6317-9833; e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Торшин Иван Юрьевич, к.ф.-м.н., к.х.н., старший научный сотрудник Института фармакоинформатики, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление»; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2; Scopus Author ID: 7003300274; WOS ID: C-7683-2018; Author ID: 54104; SPIN-код: 1375-1114

Гилельс Анжелика Владимировна, аспирант кафедры биохимии, Ивановская государственная медицинская академия; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, д. 8

Томилова Ирина Константиновна, д.м.н., заведующая кафедрой биохимии, Ивановская государственная медицинская академия; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, д. 8; Scopus Author ID: 8515798600

Information about the authors:

Olga A. Gromova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Senior Researcher, Scientific Director, Federal Research Center “Informatics and Management” of the Russian Academy of Sciences; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia; Leading Researcher, Center for Big Data Analysis, Moscow State University; 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia; Scopus Author ID: 7003589812; WOS ID: J-4946-2017; e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Ivan Yu. Torshin, Cand. of Sci. (Phys.-Math.), Cand. of Sci. (Chem.), Senior Researcher, Federal Research Center “Informatics and Management” of the Russian Academy of Sciences; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia; Scopus Author ID: 7003300274; WOS ID: C-7683-2018

Angelica V. Gilels, Postgraduate Student, Department of Biochemistry, Ivanovo State Medical Academy; 8, Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia

Irina K. Tomilova, Dr. of Sci. (Med.), Head of Department of Biochemistry, Ivanovo State Medical Academy; 8, Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia; Scopus Author ID: 8515798600

Сравнительная характеристика осмолярности, слезопродукции и состояния эпителия роговицы после инстилляций препаратов Визомитин и гипромеллозы

Т.Н. Сафонова, ORCID: 0000-0002-4601-0904, e-mail: safotat@mail.ru

З.В. Сурнина✉, ORCID: 0000-0001-5692-1800, e-mail: MEDZOE@yandex.ru

Г.В. Зайцева, ORCID: 0000-0001-8575-3076, e-mail: privezentseva.galya@mail.ru

Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11а, б

Резюме

Введение. Синдром «сухого глаза» (ССГ) – многофакторное заболевание глазной поверхности, характеризующееся изменением ее гомеостаза и сопровождающееся глазными симптомами, этиология которых связана с дестабилизацией слезной пленки, гиперосмолярностью, воспалением, поражением структур глазной поверхности и нейросенсорными нарушениями.

Цель работы. Изучить влияние препарата, содержащего пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид (ПДТФ, SkQ1), на динамику осмолярности и репаративные свойства роговицы.

Материалы и методы. В исследование включено 23 пациента (46 глаз) в возрасте от 23 до 49 лет. Все пациенты предъявляли жалобы на сухость, чувство жжения, рези и дискомфорта в глазах, повышенную чувствительность при инстилляциях капель, периодическое затуманивание зрения. Пациентам проводили стандартные и специальные офтальмологические обследования. Пациенты были распределены на две группы, сопоставимые по гендерному и количественному составу.

Результаты исследования. По результатам обследования на стартовом визите всем пациентам был установлен диагноз «ССГ легкой или средней степени тяжести». Через одну неделю терапии значительное уменьшение субъективных жалоб отметили пациенты, получавшие препарат с ПДТФ. Все пациенты хорошо переносили препарат. В группе пациентов, получавших слезозаместительную терапию с гипромеллозой, у большинства больных при сохранении жалоб на чувство сухости уменьшилось ощущение рези в глазах. Спустя месяц жалобы сохранялись только у пациентов этой группы, но интенсивность их была значительно снижена по сравнению с визитом через неделю. На фоне терапии препаратом с ПДТФ были выявлены достоверные улучшения показателей теста Ширмера, пробы Норна и окрашивания роговицы, а также с помощью конфокальной лазерной микроскопии показано уменьшение количества клеток Лангерганса.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии ПДТФ на структуры глазной поверхности даже при кратковременном его применении за счет его кератопротекторного и противовоспалительного действия.

Ключевые слова: синдром «сухого глаза», слезозаместительная терапия, гипромеллоза, пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид

Для цитирования: Сафонова Т.Н., Сурнина З.В., Зайцева Г.В. Сравнительная характеристика осмолярности, слезопродукции и состояния эпителия роговицы после инстилляций препаратов Визомитин и гипромеллозы. *Медицинский совет.* 2020;(21):249–255. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-249-255.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative characteristics of osmolarity, tear production and state of the corneal epithelium after instillations of the preparations Visomitin and hypromellose

Tatiana N. Safonova, ORCID: 0000-0002-4601-0904, e-mail: safotat@mail.ru

Zoya V. Surnina✉, ORCID: 0000-0001-5692-1800, e-mail: MEDZOE@yandex.ru

Galina V. Zaitseva, ORCID: 0000-0001-8575-3076, e-mail: privezentseva.galya@mail.ru

Research Institute of Eye Diseases; 11a, b, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia

Abstract

Introduction. Dry eye syndrome (DES) is a multifactorial disease of the ocular surface, characterized by changes in its homeostasis and accompanied by ocular symptoms, the etiology of which is associated with destabilization of the tear film, hyperosmolarity, inflammation, damage to the structures of the ocular surface and neurosensory disorders.

Objective. To study the effect of a drug containing plastoquinonyldecyltriphenylphosphonium bromide (PDTP, SkQ1) on dynamics of osmolarity and reparative properties of the cornea.

Materials and methods. The study included 23 patients (46 eyes) aged 23 to 49 years. All patients presented complaints of dryness, burning sensation, cramps and discomfort in the eyes, increased sensitivity with instillation of drops, periodic blurred vision. Patients underwent standard and special ophthalmic examinations. The patients were divided into two groups comparable in gender and quantitative composition.

Results. Based on the results of the examination at the starting visit, all patients were diagnosed with DES mild or moderate study. After one week of therapy, a significant decrease in subjective complaints was noted patients who received the drug with PDTP.

All patients tolerated the drug well. In the group of patients who received a tear replacement therapy with hypromellose, in most patients, while complaints of dryness persist, decreased a feeling of pain in the eyes. A month later, complaints persisted only in patients of this group, but their intensity was known significantly reduced compared to the visit after a week. Against the background of therapy with the drug with PDTP, significant improvement of the Schirmer test, Norn test and corneal staining, as well as with the help of a in vivo confocal microscopy shows a decrease in the number of Langerhans cells.

Conclusion. The results obtained indicate a positive effect of PDTP on the structure of the ocular surface even with its short-term use due to its keratoprotective and anti-inflammatory action.

Keywords: dry eye syndrome, tear replacement therapy, hypromellose, plastoquinonyldecyltriphenyl phosphonium bromide

For citation: Safonova T.N., Surnina Z.V., Zaitseva G.V. Comparative characteristics of osmolality, tear production and state of the corneal epithelium after instillations of the preparations Visomitin and hypromellose. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):249–255. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-249-255.

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

ВВЕДЕНИЕ

Синдром «сухого глаза» (ССГ) – многофакторное заболевание глазной поверхности, характеризующееся изменениями ее гомеостаза и сопровождающееся глазными симптомами, этиология которых связана с дестабилизацией слезной пленки, гиперосмолярностью, воспалением, поражением структур глазной поверхности и нейросенсорными нарушениями [1]. В представленном определении отражены основные патогенетические и патофизиологические механизмы развития ССГ. Следует отметить, что еще одним фактором, который может быть первичным или вторичным по отношению к воспалительному процессу, является окислительный стресс, также ведущий к нарушению стабильности гомеостаза глазной поверхности.

Терапия ССГ многокомпонентная, но в первую очередь она включает использование слезозаменителей. Результаты проведенных исследований продемонстрировали снижение показателей осмолярности слезы на фоне инстилляций слезозаменителей, хотя существует и противоположная точка зрения [2–5].

Среди лекарственных препаратов, применяемых при ССГ, препарат Визомитин занимает особое положение. Это обусловлено его составляющими, обеспечивающими многоплановость воздействия на глазную поверхность. В качестве действующего вещества препарат содержит антиоксидант пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид (ПДТФ), в научной литературе – SkQ1, который способен проникать и накапливаться в митохондриях клеток, защищая клетку от окислительного повреждения. Известно, что основной функцией митохондрии является осуществление процесса дыхания клетки. В качестве побочных продуктов при дыхании образуются активные формы кислорода (АФК), способные повреждать как митохондрии, так и сами клетки. В процессе окислительного стресса избыток свободных радикалов поражает и мембраны клеток, воздействуя на молекулы ненасыщенных липидов, содержащихся в них. Возникающие структурные изменения мембран выражаются в повышении их жесткости и изменении мембранных белков, нарушая мембранный транспорт и работу ионных насосов. Клиническими проявлениями этих нарушений у пациентов с синдромом «сухого глаза» являются нейротрофические изменения и

различная степень эпителиальных нарушений глазной поверхности. Однако существуют и защитные механизмы (митофагия, апоптоз), которые запускаются клеткой в ответ на окисление одного из компонентов митохондриальных мембран – кардиолипина – главную мишень АФК. ПДТФ защищает молекулы кардиолипина от окисления, повышая тем самым антиокислительную активность слезной жидкости и улучшая стабильность слезной пленки.

Проведенные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования подтвердили эффективность этих глазных капель при лечении синдрома «сухого глаза». В процессе исследования авторами был зафиксирован как противовоспалительный, так и регенеративный эффект глазных капель, содержащих ПДТФ, что особенно актуально для пациентов с синдромом «сухого глаза» [6, 7].

Цель работы. Изучить влияние препарата, содержащего ПДТФ, на динамику осмолярности и репаративные свойства роговицы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 23 пациента (46 глаз): 12 женщин и 11 мужчин в возрасте от 23 до 49 лет. Все пациенты предъявляли жалобы на сухость, чувство жжения, рези и дискомфорта в глазах, повышенную чувствительность при инстилляциях капель, периодическое затуманивание зрения. Пациенты были произвольно распределены на две группы, сопоставимые по гендерному и количественному составу. Первой группе (12 человек, 24 глаза) был назначен препарат-слезозаменитель с гипромеллозой в качестве поверхностно-активного компонента. Второй группе (11 человек, 22 глаза) – препарат с аналогичным поверхностно-активным компонентом, но обладающим антиоксидантным свойством за счет содержания ПДТФ. Пациенты закапывали препараты четыре раза в день в оба глаза в течение 1 мес.

Пациентам проводили стандартное и специальные офтальмологические обследования: тест Ширмера I, пробу Норна, окрашивание роговицы флюоресцеином, оцениваемое по Оксфордской шкале, определение осмолярности слезы (TearLabSystem, США), лазерную конфокальную томографию (HRT) роговицы (Heidelberg Engineering GmbH, Германия).

Результаты лечения оценивали через 1 нед. и 1 мес. терапии. Статистическую обработку данных осуществляли при помощи программы Statistica 6.1. В расчет брали по одному глазу от каждого пациента (с худшими показателями на визите 0). В связи с нормальным распределением значений показателей использовали число наблюдений (n), среднее значение (M), стандартное отклонение (SD). Различия между значениями, посчитанные с помощью t-критерия Стьюдента, считали статистически достоверными при вероятности ошибки менее 5% ($p < 0,05$). Для сравнения степеней окрашивания использовали сравнение частот.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На начальном визите всем пациентам был установлен диагноз «ССГ легкой или средней степени тяжести». Через одну неделю значительное уменьшение субъективных жалоб отметили пациенты группы 2. Все пациенты хорошо переносили препарат. В группе 1 у большинства больных уменьшилось ощущение рези в глазах при сохранении жалоб на чувство сухости. Спустя месяц жалобы сохранялись только у пациентов группы 1, но интенсивность их была значительно снижена по сравнению с визитом через неделю.

В процессе наблюдения зафиксировано возрастание функциональных показателей в обеих группах, но степень их выраженности была большей в группе 2. Динамика функциональных результатов представлена в таблице.

Значения теста Ширмера I и пробы Норна не имели значимых межгрупповых различий в начале исследования. Однако в течение одного месяца терапии у пациентов группы 2 произошло значительное улучшение обоих показателей, достигнув достоверных различий с группой 1.

Степень суммарного окрашивания роговицы, оцененная по Оксфордской шкале, у пациентов группы 2, в отличие от группы 1, уменьшалась уже через 1 нед. после начала лечения. Через 1 мес. после начала терапии зафиксировали значимое уменьшение признака и у пациентов группы 1. К 30-му дню исследования у 91% пациентов группы 2 степень окрашивания составляла 2, в то время как таких пациентов в группе 1 было 75%.

● **Таблица.** Динамика клинико-функционального обследования пациентов групп 1 и 2

● **Table.** Dynamics of the clinical and functional examination of patients in groups 1 and 2

Исследуемые группы	До лечения	1 нед.	1 мес.
Тест Ширмера I, мм			
1	6,3 ± 1,2	6,4 ± 1,1	6,6 ± 1,0
2	6,4 ± 1,1	6,9 ± 1,2	7,8 ± 1,2
p межгруп.	0,84	0,31	0,016
Проба Норна, с			
1	5,9 ± 1,1	5,9 ± 1,3	6,2 ± 1,0
2	5,8 ± 1,2	6,8 ± 1,0	8,8 ± 1,2
p межгруп.	0,84	0,078	0,00001
Оксфордская шкала оценки поражения глазной поверхности, в баллах			
1	III	III	II
2	III	II	II
p межгруп. част.	0,68	0,06	0,3

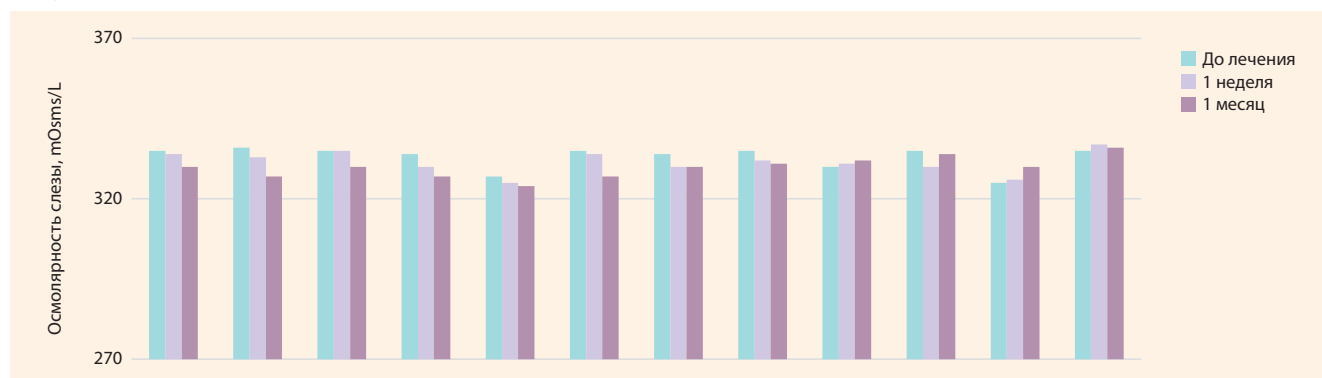
На фоне инстилляций препаратов установлена различная динамика показателя осмолярности в группах. Результаты представлены на рис. 1, 2.

У пациентов обеих групп наблюдалось уменьшение осмолярности в течение всего периода терапии. Однако выраженность улучшения была достоверно более значима в группе 2 (уменьшение осмолярности на 9,4 мОсм/л) по сравнению с группой 1 (уменьшение на 3,2 мОсм/л), межгрупповое $p = 0,00003$. Следует отметить, что в обеих группах за период наблюдения не было достигнуто нормализации показателей осмолярности (средние значения составляли $329,8 \pm 3,3$ и $323,5 \pm 2,2$ для групп 1 и 2 соответственно).

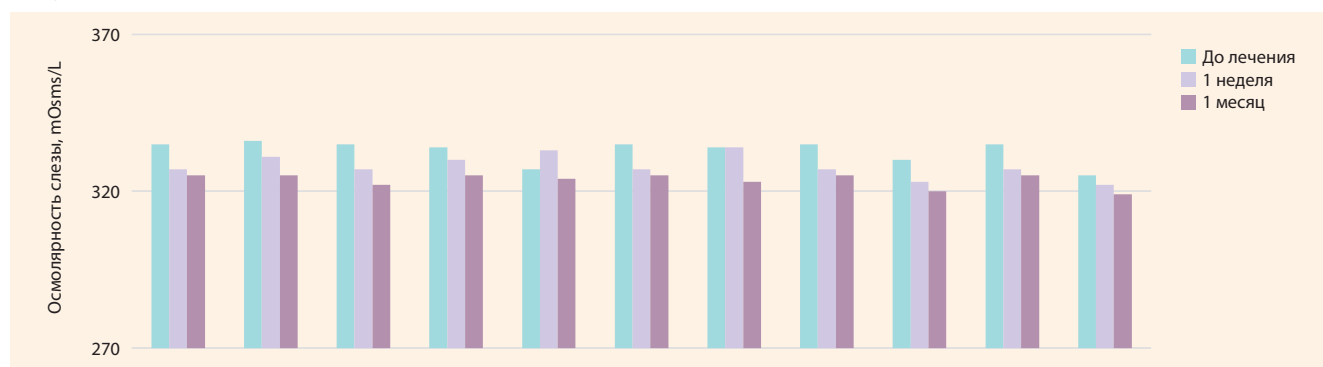
Изменение структуры роговицы на фоне инстилляций препаратов контролировали с помощью лазерной конфокальной микроскопии роговицы (КМР).

На рис. 3а, б, в представлены примеры изображений поверхностного эпителия роговицы у пациентов группы 1, полученных с помощью лазерной конфокальной микроскопии роговицы для оценки.

- **Рисунок 1.** Индивидуальные значения осмолярности у пациентов группы 1 на разных сроках наблюдения
 ● **Figure 1.** Individual osmolarity values in Group 1 patients at different follow-up periods



- **Рисунок 2.** Индивидуальные значения осмолярности у пациентов группы 2 на разных сроках наблюдения
● **Figure 2.** Individual osmolarity values in Group 2 patients at different follow-up periods



В начале исследования клетки поверхностного эпителия у пациентов имели четкие границы, существенных изменений формы и размера клеток не отмечено.

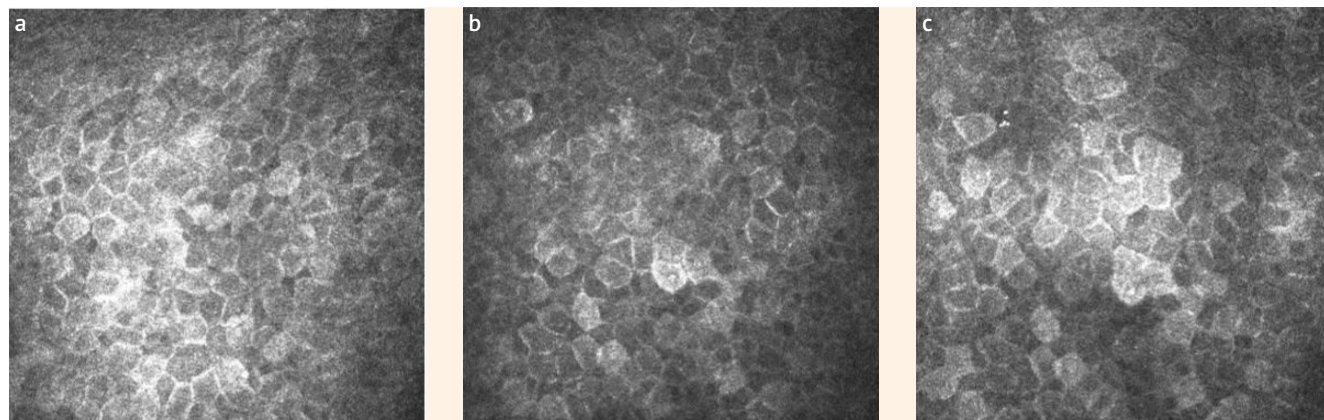
Через неделю после инстилляций препарата, содержащего гипромеллозу, выраженной динамики поверх-

ностных структур роговицы (изменение формы и размера клеток поверхностного эпителия) не отмечено.

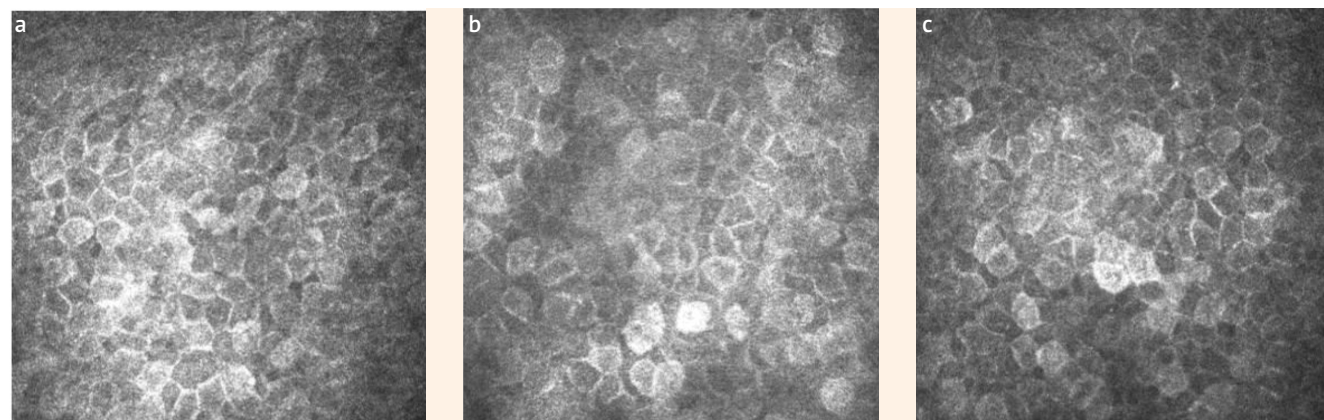
Аналогичное отсутствие динамики наблюдали через 1 мес. после инстилляций препарата гипромеллозы.

На рис. 4а, б, с представлены данные лазерной КМР на фоне инстилляций препарата Визомитин.

- **Рисунок 3.** Данные конфокальной микроскопии роговицы: а – до начала инстилляций гипромеллозы (пациент группы 1), б – через 1 нед. после инстилляций гипромеллозы (пациент группы 1), с – через 1 мес. после инстилляций гипромеллозы (пациент группы 1)
● **Figure 3.** Confocal microscopy of the cornea: а – prior to hypromellose instillation (Group 1 patient), б – 1 week after hypromellose instillation (Group 1 patient), с – 1 month after hypromellose instillation (Group 1 patient)

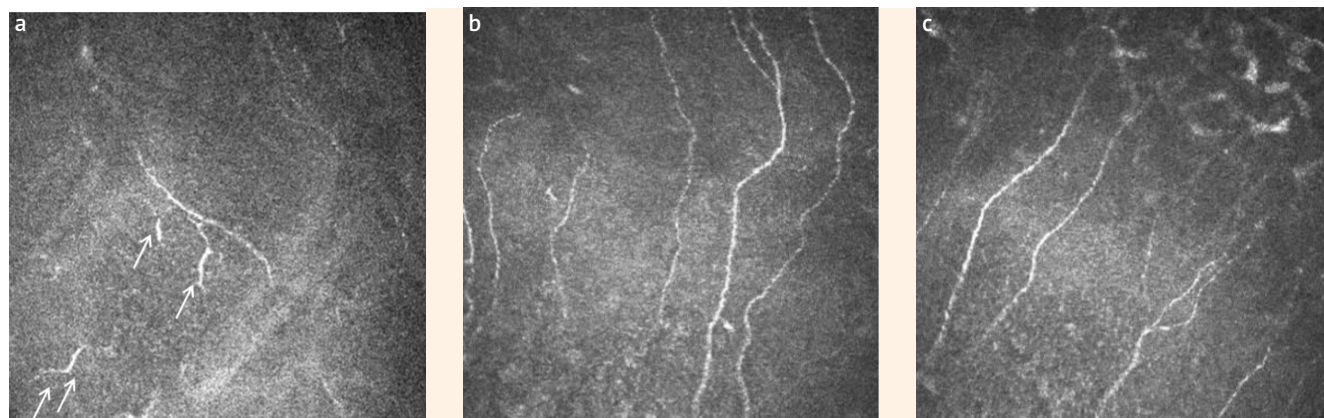


- **Рисунок 4.** Данные конфокальной микроскопии роговицы: а – до начала инстилляций препарата Визомитин, б – через 1 нед. инстилляций препарата Визомитин, с – через 1 мес. инстилляций препарата Визомитин
● **Figure 4.** Confocal microscopy of the cornea: а – prior to Visomitin instillation, б – after 1 week of Visomitin instillation, с – after 1 month of Visomitin instillation



● **Рисунок 5.** Данные конфокальной микроскопии роговицы: а – до начала инстилляций препарата Визомитин (стрелками указаны дендритиформные макрофаги – клетки Лангерганса), b – через 1 нед. инстилляций препарата Визомитин (клетки Лангерганса отсутствуют), c – через 1 мес. инстилляций препарата Визомитин (клетки Лангерганса отсутствуют)

● **Figure 5.** Confocal microscopy of the cornea: a – prior to Visomitin instillation (arrows indicate dendritiform macrophages – Langerhans cells), b – after 1 week after the instillation of Visomitin (there are no Langerhans cells), c – after 1 month after the instillation of Visomitin (there are no Langerhans cells)



На стартовом визите клетки поверхностного эпителия у пациентов имели четкие границы, существенных изменений формы и размера клеток не отмечено.

Обращает на себя внимание увеличение размера клеток поверхностного эпителия через 1 нед. после инстилляций препарата.

По данным лазерной КМР размер клеток вернулся к исходному через 1 мес. после начала инстилляций, контакты между клетками нарушены не были.

В процессе наблюдения было установлено выраженное уменьшение воспалительных клеток Лангерганса на фоне инстилляций препарата Визомитин (рис. 5a, b, c).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Повышение осмолярности вследствие повреждения мембран клеток и нарушения работы калий-натриевого насоса является одним из основных патогенетических звеньев развития ССГ, которое ведет к повреждению глазной поверхности – дегидратации. Повышение осмолярности свыше 312 мОсм/л свидетельствует с высокой достоверностью (73–94%) о наличии нарушений в системе слезопродукции [8].

Это находит свое отражение в морфологических изменениях структурных элементов роговицы и конъюнктивы. Существуют доказательства взаимосвязи между гиперосмолярностью и воспалением в тканях глаза, которое приводит к апоптозу клеток эпителия роговицы и снижению количества бокаловидных клеток конъюнктивы [9–11]. В отечественной и зарубежной литературе представлены результаты исследований осмолярности слезной жидкости при лечении поражения глазной поверхности различной этиологии на фоне применения офтальмологических препаратов [12–15].

В данном исследовании сравнительная оценка воздействия на показатель осмолярности в обеих группах показала уменьшение признака через месяц после

начала терапии, однако достоверно более значимый эффект наблюдали на фоне применения препарата с ПДТФ уже в конце первой недели. С нашей точки зрения, это обусловлено двунаправленным действием препарата Визомитин. Благодаря действующему веществу ПДТФ препарат обладает способностью нейтрализовать действие свободных радикалов, повреждающих мембраны клеток. Наличие в препарате гипромеллозы, которая благодаря высокой вязкости увеличивает продолжительность контакта между препаратом и глазной поверхностью, способствует восстановлению, стабильности и воспроизведению оптических характеристик слезной пленки, оказывая смазывающее и смягчающее действие.

ПДТФ – производное пластохинона, который через линкерную цепь (C10) связан с остатком трифенилфосфина. Препарат является инновационным антиоксидантом (размер молекулы около 1,5 нм), который нейтрализует активные формы кислорода в митохондриях (в т. ч. клеток конъюнктивы и слезных желез), адресно проникая через их мембраны и концентрируясь во внутреннем пространстве. При применении в низких (наномолярных) концентрациях ПДТФ проявляет высокую антиоксидантную активность, оказывая стимулирующее действие на процесс эпителизации роговицы, способствуя повышению стабильности слезной пленки, что нашло подтверждение в нашем исследовании по итогам теста Ширмера, пробы Норна и результатов окрашивания роговицы.

В начале исследования результаты лазерной КМР роговицы также выявили наличие клеток воспаления – дендритиформных макрофагов у пациентов обеих групп. Однако этот тип клеток не был зафиксирован у пациентов, применявших препарат с ПДТФ, уже через неделю после начала терапии, в отличие от пациентов, применявших только препарат гипромеллозы. Этот факт свидетельствует о противовоспалительном эффекте препарата, содержащего ПДТФ. Полученные данные сопоставимы с результатами применения циклоспорина А [11].

Возможно, это связано как с действием самого препарата на дендритоформные макрофаги, так и с реакцией клеток эпителия на уменьшение проявлений синдрома «сухого глаза».

Кроме того, у пациентов, применявших препарат Визомитин, наблюдалось транзиторное увеличение размеров клеток поверхностного эпителия, что, возможно, связано с запуском компенсаторного защитного механизма клеток, однако данный эффект требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии ПДТФ на структуры глазной поверхности даже при кратковременном его применении за счет его кератопротекторного и противовоспалительного действия.



Поступила / Received 01.12.2020

Поступила после рецензирования / Revised 16.12.2020

Принята в печать / Accepted 16.12.2020

Список литературы

1. Craig J.P., Nelson J.D., Azar D.T., Belmonte C., Bron A.J., Chauhan S.K. et al. TFOS DEWS II Report Executive Summary. *Ocul Surf.* 2017;15(4):802–812. doi: 10.1016/j.jtos.2017.08.003.
2. Tomlinson A., Madden L.C., Simmons P.A. Effectiveness of dry eye therapy under conditions of environmental stress. *Curr Eye Res.* 2013;38(2):229–236. doi:10.3109/02713683.2012.757323.
3. Lee J.E., Kim N.M., Yang J.W., Kim S.J., Lee J.S., Lee J.E. A randomised controlled trial comparing a thermal massager with artificial tears for the treatment of dry eye. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(1):46–51. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303742.
4. Iester M., Orsoni G.J., Gamba G., Taffara M., Mangiafico P., Giuffrida S., Rolando M. Improvement of the ocular surface using hypotonic 0.4% hyaluronic acid drops in keratoconjunctivitis sicca. *Eye (Lond).* 2000;14(6):892–898. doi: 10.1038/eye.2000.244.
5. Messmer E.M., Bulgen M., Kampik A. Hyperosmolarity of the tear film in dry eye syndrome. *Dev Ophthalmol.* 2010;45:129–138. doi: 10.1159/000315026.
6. Brzheshkiy V.V., Efimova E.L., Vorontsova T.N., Alekseev V.N., Gusarevich O.G., Shaidurova K.N. et al. Results of a Multicenter, Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Clinical Study of the Efficacy and Safety of Visomitin Eye Drops in Patients with Dry Eye Syndrome. *Adv Ther.* 2015;32(12):1263–1279. doi: 10.1007/s12325-015-0273-6.
7. Tomlinson A., Madden L.C., Simmons P.A. Effectiveness of dry eye therapy under conditions of environmental stress. *Curr Eye Res.* 2013;38(2):229–236. doi: 10.3109/02713683.2012.757323.
8. Report of the 2007 International Dry Eye Workshop (DEWS) Glossary. *Ocul Surf.* 2007;5(2):73–74. doi: 10.1016/s1542-0124(12)70080-0.
9. Емелина В.Г., Линник Е.А., Колединцев М.Н., Майчук Н.В. Возможности ранней диагностики и прогноза развития «сухого глаза» при контактной коррекции. Новые технологии в лечении заболеваний роговицы. В: Тахчиди Х.П. (ред.). Федоровские чтения – 2004: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Новые технологии в лечении заболеваний роговицы», Москва, 25–26 июня 2004 г. М.: ГУ МНТК «Микрохирургия глаза»; 2004. С. 679–682.
10. Yeh S., Song X.J., Farley W., Li D.Q., Stern M.E., Pflugfelder S.C. Apoptosis of ocular surface cells in experimentally induced dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(1):124–129. doi: 10.1167/iov.02-0581.
11. Iaccheri B., Torroni G., Cagini C., Fiore T., Cerquaglia A., Lupidi M. et al. Corneal confocal scanning laser microscopy in patients with dry eye disease treated with topical cyclosporine. *Eye (Lond).* 2017;31(5):788–794. doi: 10.1038/eye.2017.3.
12. Стешенко О.Н., Митичкина И.С. Качественная характеристика слезы у больных после удаления слезной железы. *Офтальмологические ведомости.* 2013;6(4):46–50. doi: 10.17816/OV2013446-50.
13. Гилязова И.И., Бабушкин А.Э. Результаты исследования осмолярности слезы при различной гипотензивной терапии глаукомы. *Точка зрения. Восток-Запад.* 2014;2(3):37–38. Режим доступа: <https://eyepress.ru/article.aspx?15115>.
14. Bron A.J., Tiffany J.M., Yokoi N., Gouveia M.S. Using osmolarity to diagnose dry eye: a compartmental hypothesis and review of our assumption. *Adv Exp Med Biol.* 2002;506(1):1087–1095. doi: 10.1007/978-1-4615-0717-8_153.
15. Tomlinson A., Khanal S., Ramaesh K., Diaper C., McFadyen A. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(10):4309–4315. doi: 10.1167/iov.05-1504.

References

1. Craig J.P., Nelson J.D., Azar D.T., Belmonte C., Bron A.J., Chauhan S.K. et al. TFOS DEWS II Report Executive Summary. *Ocul Surf.* 2017;15(4):802–812. doi: 10.1016/j.jtos.2017.08.003.
2. Tomlinson A., Madden L.C., Simmons P.A. Effectiveness of dry eye therapy under conditions of environmental stress. *Curr Eye Res.* 2013;38(2):229–236. doi:10.3109/02713683.2012.757323.
3. Lee J.E., Kim N.M., Yang J.W., Kim S.J., Lee J.S., Lee J.E. A randomised controlled trial comparing a thermal massager with artificial tears for the treatment of dry eye. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(1):46–51. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303742.
4. Iester M., Orsoni G.J., Gamba G., Taffara M., Mangiafico P., Giuffrida S., Rolando M. Improvement of the ocular surface using hypotonic 0.4% hyaluronic acid drops in keratoconjunctivitis sicca. *Eye (Lond).* 2000;14(6):892–898. doi: 10.1038/eye.2000.244.
5. Messmer E.M., Bulgen M., Kampik A. Hyperosmolarity of the tear film in dry eye syndrome. *Dev Ophthalmol.* 2010;45:129–138. doi: 10.1159/000315026.
6. Brzheshkiy V.V., Efimova E.L., Vorontsova T.N., Alekseev V.N., Gusarevich O.G., Shaidurova K.N. et al. Results of a Multicenter, Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Clinical Study of the Efficacy and Safety of Visomitin Eye Drops in Patients with Dry Eye Syndrome. *Adv Ther.* 2015;32(12):1263–1279. doi: 10.1007/s12325-015-0273-6.
7. Tomlinson A., Madden L.C., Simmons P.A. Effectiveness of dry eye therapy under conditions of environmental stress. *Curr Eye Res.* 2013;38(2):229–236. doi: 10.3109/02713683.2012.757323.
8. Report of the 2007 International Dry Eye Workshop (DEWS) Glossary. *Ocul Surf.* 2007;5(2):73–74. doi: 10.1016/s1542-0124(12)70080-0.
9. Emelina V.G., Linnik E.A., Koledintsev M.N., Maychuk N.V. Possibilities for early diagnosis and prognosis of «dry eye» in contact correction. New technologies in the treatment of corneal diseases. In: Takhchidi H.P. (ed.). Fedorov readings – 2004: materials of the All-Russian scientific-practical conference with international participation «New technologies in the treatment of corneal diseases», Moscow, June 25–26, 2004. Moscow: State Institution MNTK «Eye Microsurgery»; 2004. pp. 679–682. (In Russ.)
10. Yeh S., Song X.J., Farley W., Li D.Q., Stern M.E., Pflugfelder S.C. Apoptosis of ocular surface cells in experimentally induced dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(1):124–129. doi: 10.1167/iov.02-0581.
11. Iaccheri B., Torroni G., Cagini C., Fiore T., Cerquaglia A., Lupidi M. et al. Corneal confocal scanning laser microscopy in patients with dry eye disease treated with topical cyclosporine. *Eye (Lond).* 2017;31(5):788–794. doi: 10.1038/eye.2017.3.
12. Steshenko O.N., Mitichkina T.S. The tear fluid qualitative characterization in patients after lacrimal gland excision. *Oftalmologicheskie vedomosti = Ophthalmology Journal.* 2013;6(4):46–50. (In Russ.) doi: 10.17816/OV2013446-50.
13. Gilyazova I.I., Babushkin A.Eh. Tear osmolarity results for different hypotensive glaucoma therapies. *Tochka zreniya. Vostok-Zapad = Point of View. East – West.* 2014;2(3):37–38. (In Russ.) Available at: <https://eyepress.ru/article.aspx?15115>.
14. Bron A.J., Tiffany J.M., Yokoi N., Gouveia M.S. Using osmolarity to diagnose dry eye: a compartmental hypothesis and review of our assumption. *Adv Exp Med Biol.* 2002;506(1):1087–1095. doi: 10.1007/978-1-4615-0717-8_153.
15. Tomlinson A., Khanal S., Ramaesh K., Diaper C., McFadyen A. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(10):4309–4315. doi: 10.1167/iov.05-1504.

Информация об авторах:

Сафонова Татьяна Николаевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения патологии слезного аппарата, Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11а, б; e-mail: safotat@mail.ru

Сурнина Зоя Васильевна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела рефракционных нарушений, Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11а, б; e-mail: MEDZOE@yandex.ru

Зайцева Галина Валерьевна, младший научный сотрудник отделения патологии слезного аппарата, Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11а, б; e-mail: privezentseva.galya@mail.ru

Information about the authors:

Tatiana N. Safonova, Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Lacrimal System Pathology, Research Institute of Eye Diseases; 11a, b, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; e-mail: safotat@mail.ru

Zoya V. Surnina, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Refractive Disorders, Research Institute of Eye Diseases; 11a, b, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; e-mail: MEDZOE@yandex.ru

Galina V. Zaitseva, Junior Researcher of the Department of Lacrimal System Pathology, Research Institute of Eye Diseases; 11a, b, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; e-mail: privezentseva.galya@mail.ru

Тромботические заболевания и состояния – диагностика и контроль антикоагулянтной терапии

А.Л. Мелкумян^{1✉}, ORCID: 0000-0002-7098-4602, e-mail: anna@renam.ru

А.Л. Берковский¹, ORCID: 0000-0001-8213-1810

С.А. Васильев², ORCID: 0000-0002-5695-3615

Е.В. Сергеева¹

¹ Общество больных гемофилией; 125167, Россия, Москва, Нарышкинская аллея, д. 5, стр. 2

² Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4

Резюме

Лабораторные методы являются очень важной частью обследования пациентов с тромботическими заболеваниями, часто ставящими последнюю точку в определении диагноза, а в некоторых случаях даже определяющими этот диагноз. Представленный обзор тромботических заболеваний и состояний, а также лабораторных методов их диагностики позволяет дифференцировать данные состояния на лабораторном этапе обследования и подобрать правильную специфическую терапию, в первую очередь антитромботическую.

В данном обзоре отражены основные нозологические формы, причины развития тромботических заболеваний и состояний, а также методы их диагностики с использованием реагентов и тест-систем ведущего отечественного производителя реагентов для диагностики системы гемостаза НПО «Ренам» МБООИ «Общество больных гемофилией». Рассмотрены механизмы развития таких состояний и заболеваний, как тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), гиперкоагуляционный синдром (ГКС), синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром), наследственные и приобретенные тромбофилии (дефицит антитромбина III, протеинов С и S, резистентность фактора Va к активированному протеину С и др.), антифосфолипидный синдром (АФС), а также осложнения антикоагулянтной терапии (гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ), кумариновые некрозы и пр.). Представлены лабораторные критерии тромботических состояний. Дан обзор наиболее широко используемых антикоагулянтных препаратов и методы их контроля – это антагонисты витамина К (оральные антикоагулянты, ОАК), нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ), фондапаринукс, прямые или новые оральные антикоагулянты (НОАК или ПОАК). Представлены лабораторные критерии тромботических состояний. Подробно описаны методы определения Д-димера в крови, а также методы измерения антиХа- и антиIIa-активности гепарина.

Данная совместная работа ведущих сотрудников научно-производственного отдела «Ренам» МБООИ «Общество больных гемофилией» и ФГБУ НМИЦ гематологии МЗ РФ отражает необходимость научно-практического взаимодействия клиницистов, врачей-лаборантов и производителей реагентов и тест-систем для разработки наиболее чувствительных, специфических, точных и удобных методов диагностики заболеваний и контроля терапии.

Ключевые слова: тромботические нарушения, тромботические состояния, тромбоз, ТГВ, ТЭЛА, гиперкоагуляционный синдром, ДВС-синдром, Д-димер, тромбофилия, тромботические заболевания, АФС-диагностика, контроль, антикоагулянтная терапия, гепарины, НОАК-осложнения

Для цитирования: Мелкумян А.Л., Берковский А.Л., Васильев С.А., Сергеева Е.В. Тромботические заболевания и состояния – диагностика и контроль антикоагулянтной терапии. *Медицинский совет.* 2020;(21):256–266. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-256-266.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Thrombotic diseases and conditions – diagnosis and monitoring of anticoagulant therapy

Anna L. Melkumyan^{1✉}, ORCID: 0000-0002-7098-4602, e-mail: anna@renam.ru

Aron L. Berkovskiy¹, ORCID: 0000-0001-8213-1810

Sergey A. Vasiliev², ORCID: 0000-0002-5695-3615

Elena V. Sergeeva¹

¹ Hemophilia Society; 5, Bldg. 2, Naryshkinskaya Alley, Moscow, 125167, Russia

² National Hematology Research Centre; 4, Novy Zykovsky Proezd, Moscow, 126167, Russia

Abstract

Laboratory methods are a very important part of the examination of patients with thrombotic diseases, often putting the final touches on the diagnosis, and in some cases even defining this diagnosis. The present review of thrombotic diseases and conditions, as well as the laboratory methods for their diagnosis, enables the differentiation of these conditions in the laboratory phase of the examination and the selection of the correct specific therapy, especially antithrombotic therapy.

This review reflects the main nosological forms, causes of thrombotic diseases and conditions, as well as methods of their diagnosis using reagents and test systems of the leading domestic manufacturer of reagents for diagnostics of the hemostatic system SPD "Renam" ICPOD "Hemophilia Society". The mechanisms of conditions and diseases such as deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary artery thromboembolism (PATE), hypercoagulability syndrome (HCS), disseminated intravascular coagulation (DIC), hereditary and acquired thrombophilia (deficiency of antithrombin III, proteins C and S, factor Va resistance to activated protein C, etc.) and complications of anticoagulant therapy (heparin-induced thrombocytopenia (HITC), antiphospholipid syndrome (APS), complications of anticoagulant therapy (heparin-induced thrombocytopenia (HIT), coumarin-induced necrosis, etc.) are reviewed. Laboratory criteria for thrombotic conditions are presented. The most commonly used anticoagulant drugs and their control methods are reviewed, including vitamin K antagonists (oral anticoagulants, OAC), unfractionated heparin (UFH), low molecular weight heparins (LMWH), fondaparinux, direct or new oral anticoagulants (DOACs or NOACs). Laboratory criteria for thrombotic conditions are presented. Methods for determining blood D-dimer are described in detail, as well as methods for measuring anti-Xa and anti-IIa heparin activity.

This joint work of the leading employees of the Research and Production Department «Renam» of ICPOD «Hemophilia Society» and FSBI NMRC of Hematology of the Ministry of Health of the Russian Federation reflects the need for scientific and practical cooperation of practitioners, laboratory doctors and manufacturers of reagents and test systems to develop the most sensitive, specific, accurate and convenient methods of disease diagnostics and control of therapy.

Keywords: thrombotic diseases, diagnostics, control, anticoagulant therapy, complications

For citation: Melkumyan A.L., Berkovskiy A.L., Vasiliev S.A., Sergeeva E.V. Thrombotic diseases and conditions – diagnosis and monitoring of anticoagulant therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):256–266. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-256-266.

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

ДИАГНОСТИКА ТРОМБОТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Основные нозологические формы и причины развития тромботических заболеваний и состояний хорошо известны. Это:

- 1) Тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА).
- 2) Гиперкоагуляционный синдром (ГКС).
- 3) Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром).
- 4) Тромбофилии.
- 5) Антифосфолипидный синдром (АФС).
- 6) Осложнения антикоагулянтной терапии.

В табл. 1 отражены основные лабораторные показатели, позволяющие диагностировать данные тромботические состояния для последующего подбора патогенетической терапии.

ДИАГНОСТИКА ТГВ И ТЭЛА

До настоящего времени тромбозы и тромбоэмболические осложнения остаются основной причиной смерти в большинстве развитых стран. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ), нередко осложняющийся тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА), представляющей прямую опасность для жизни, имеет достаточно выраженное, но не вполне специфическое клиническое проявление, что может затруднить его своевременное выявление и, следовательно, своевременное начало лечения. Исследование кровеносных сосудов инструментальными методами также может быть затруднено по разным причинам (прежде всего из-за локализации тромба). Эти обстоятельства увеличивают значимость лабораторной диагностики, в которой количественное определение Д-димера занимает в таких случаях едва ли не первое место [1]. Помимо повышенного уровня Д-димера при

● **Таблица 1.** Лабораторные показатели тромботических состояний

● **Table 1.** Laboratory indices for thrombotic conditions

ТГВ и ТЭЛА	ГКС	ДВС	Тромбофилии	АФС	Осложнения антикоагулянтной терапии
Д-димер	ПВ, АЧТВ, ТВ, фибриноген, ПДФ, РФМК, агрегация тромбоцитов и др.	Д-димер, АТIII, ПрС, ПрS, ПВ, АЧТВ, ТВ, фибриноген, количество тромбоцитов	АТIII, ПрС, ПрS, определение резистентности ф. V к АПС, уровень гомоцистеина (при гипергомоцистеинемии), определение мутации C677T в гене MTHFR, определение мутации G2010A в гене протромбина, определение мутации V фактора Лейден	АЧТВ, чувствительный к ВА, dRVVT-скрининг, dRVVT подтвержд., SCT-скрининг, SCT подтвержд., антитела к кардиолипину и β2-ГП1 IgG и IgM	ПВ, АЧТВ, антиХа, количество тромбоцитов

ПВ – протромбиновое время; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ТВ – тромбиновое время; ПДФ – продукты деградации фибрина/фибриногена; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; АТIII – антитромбин III; ПрС – протеин С; ПрS – протеин S; АПС – активированный протеин С; MTHFR – methylenetetrahydrofolate reductase, метилентетрагидрофолатредуктаза; ВА – волчаночный антикоагулянт; dRVVT – Dilute Russell's viper venom time, разбавленное время яда гадюки Рассела; SCT – silica clotting time, время свертывания с активатором силикогелем.

ТГВ и ТЭЛА могут наблюдаться показатели, присущие гиперкоагуляционному синдрому (укорочение ПВ, АЧТВ, ТВ, повышение уровня фибриногена, ПДФ, РФМК, агрегация тромбоцитов и другие показатели).

Д-димер, продукт деградации поперечношнитога фибрина, является специфическим маркером активации свертывания крови и фибринолиза, связанного с тромбозом. При всем многообразии состояний, связанных с повышенным уровнем Д-димера, диагностическая и мониторинговая значимость этого показателя достаточно велика. Повышенная концентрация Д-димера свидетельствует о таких клинических состояниях, как ДВС-синдром, системный тромболизис, тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), артериальные тромбозы (в т. ч. инфаркты и инсульты), послеоперационные состояния, заболевания печени, злокачественные новообразования, воспалительные заболевания и др. Помимо патологических состояний, уровень Д-димера повышается после 50 лет, а также при нормальной беременности. Наиболее широко определение Д-димера в диагностических целях используется для исключения ТГВ и ТЭЛА [2–5].

При ТГВ и ТЭЛА для исключения диагноза тромбоза является отрицательная диагностическая значимость теста, т. е. нет повышения Д-димера – нет тромбоза [6]. Стратегия, основанная на совместном использовании шкал претестовой оценки клинической вероятности и уровня Д-димера, позволяет снизить количество дорогостоящих и небезопасных для здоровья пациентов процедур [7–9].

Согласно одному из наиболее часто применяемых алгоритмов [10], при высокой клинической вероятности ТГВ или ТЭЛА сразу выполняются инвазивные диагностические процедуры и/или начинается активная антикоагулянтная и тромболитическая терапия. При средней или низкой вероятности диагноза измеряется уровень Д-димера и в зависимости от полученного результата принимается решение о дальнейших действиях.

Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества по диагностике и ведению пациентов с острой эмболией системы легочной артерии за 2014 г. [7, 8]:

■ Д-димер рекомендуется измерять у амбулаторных/экстренно госпитализированных пациентов с низким или промежуточным риском ТЭЛА (для ТГВ < 2 по шкале Wells, для ТЭЛА < 10 по Женевской шкале или < 6 по шкале Wells). Предпочтительно использовать высокочувствительные методы определения Д-димера. Класс рекомендаций I, уровень доказательности A;

■ При низком риске ТЭЛА нормальный уровень Д-димера по данным высокочувствительных или умеренно чувствительных методов определения Д-димера позволяет исключить ТЭЛА. Класс рекомендаций I, уровень доказательности A;

■ Дальнейшее тестирование может быть проведено у пациентов с промежуточным риском при нормальном уровне Д-димера при помощи умеренно чувствительных методов. Класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C;

■ Измерение содержания Д-димера не рекомендуется у пациентов с высоким риском ТЭЛА, поскольку нормальный уровень Д-димера не в полной мере позволяет исклю-

чить ТЭЛА даже при использовании высокочувствительных методов определения Д-димера. Класс рекомендаций III, уровень доказательности B. Данных пациентов необходимо сразу направлять на инструментальное обследование без предварительного определения уровня Д-димера.

Д-димер может быть определен в образцах крови и цитратной плазмы. На результаты определения Д-димера практически не влияют такие факторы преаналитического этапа, как техника взятия крови и примесь тромбоцитов. Диагностическое значение метода определения Д-димера основывается на его высокой чувствительности и, следовательно, способности исключать ТГВ и ТЭЛА, если концентрация Д-димера в плазме меньше определенной пороговой величины. У здоровых людей концентрация Д-димера не превышает 240 нг/500 FEU (фибриноген эквивалентных единиц)/мл. Необходимо учитывать то, что концентрация Д-димера увеличивается с возрастом [11, 12].

В настоящее время существует более 30 различных методов для измерения Д-димера, основанных на реакции моноклональных антител, специфичных к эпитопам Д-димера, которые находятся на поверхности молекул продуктов деградации фибрина, без перекрестного реагирования с фибриногеном [13].

Реагенты НПО «Ренам»: НПО «Ренам» разработал и внедрил в клиническую диагностическую практику набор «РеДимер-латекс-тест» (качественный и/или полуколичественный тест). Определение уровня Д-димера с помощью разработанного набора характеризуется достаточной для исключения венозной тромбоэмболии диагностической чувствительностью и специфичностью.

ДИАГНОСТИКА ГИПЕРКОАГУЛЯЦИОННОГО СИНДРОМА

Гиперкоагуляционный синдром (ГКС) – коагулопатия, характеризующаяся повышенной готовностью к тромбозу, клинико-лабораторными признаками гиперкоагуляции, активации различных факторов и компонентов свертывания, снижением фибринолиза, но без наличия острого тромбоза [14, 15]. ГКС развивается в ответ на повреждения эндотелия сосудистой стенки и сопутствует многим патологическим состояниям различной этиологии (травматической, воспалительной, атеросклеротической, опухолевой, осложненной акушерской и др.). Отсутствие коррекции этиологической причины ГКС может привести к развитию острых фатальных состояний, таких как тромбоз, инсульт, инфаркт миокарда.

Развитие ГКС наблюдается при многих наследственных и приобретенных тромбофилиях. В частности, он описан при дефиците антитромбина III (АТIII), дефиците и аномалии протеинов С и S, мутантном факторе V Лейден, мутации гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТТФР), гипергомоцистеинемии, мутантном протромбине G20210A, антифосфолипидном синдроме [16]. Кроме этого, ГКС часто регистрируют при наличии в крови волчаночного антикоагулянта, обнаружении антител к кардиолипину IgM, IgG, β 2-гликопротеину 1 IgM, IgG, гиперагрегальности тромбоцитов, повышении уровня или мульти-мерности фактора Виллебранда, дефиците ADAMTS 13,

при болезни Мошковица, увеличении активности факторов VIII, X, XIII, дефиците фактора XII (болезни Хагемана), дисфибриногенемии [17, 18].

Часто ГКС продолжается длительное время: несколько недель, месяцы и даже годы.

При острой форме ГКС тромбоз может развиваться в течение нескольких минут, часов или в течение 1–3 дней. Острый ГКС способен быстро трансформироваться в локальный, множественный или диссеминированный тромботический процесс, что может наблюдаться при затянувшемся эпизоде стенокардии, за которым скрывается резкая активация свертывания крови с формированием растворимого фибрин-мономерного комплекса в области атеросклеротической бляшки. Острый ГКС может осложниться острым тромбозом сосудов головного мозга и ишемическим инсультом. ГКС всегда предшествует развитию острого тромбоза.

При хроническом ГКС может не быть специфической клинической картины, но могут отмечаться преходящие головокружения, чувство тяжести в голове, кратковременные головные боли, заторможенность, быстрая утомляемость, слабость. При пункции вены нередко наблюдается быстрое тромбирование иглы или катетера с последующим развитием тромбоза в месте пункции. Могут также отмечаться явления парестезий нижних и верхних конечностей во время сна или длительного вынужденного положения тела [14, 15].

Под воздействием провоцирующего фактора острый ГКС легко переходит в тромботические состояния или в острый ДВС-синдром, который через гиперкоагуляционную фазу может сравнительно быстро перейти в гипокоагуляционную фазу ДВС-синдрома [14, 15].

Состояния «гиперкоагуляционный синдром» и «гиперкоагуляционная фаза синдрома ДВС» не идентичны. Различия между этими состояниями существенны, главное из них – при ГКС нет признаков потребления различных компонентов системы гемостаза, обязательных при синдроме ДВС.

Диагноз «гиперкоагуляционный синдром» считается правомочным, если присутствует два и более лабораторных нарушения системы гемостаза (табл. 2).

Реагенты НПО «Ренам»:

- для измерения ПВ и МНО – Ренампластин (жидкий и лиофилизированный), Диакап П, Тромбопластин, Диагем П;
- для измерения АЧТВ – АЧТВ-тест, АЧТВ-кремний-реагент (жидкий и лиофилизированный), Коагуло-тест, Коагуло-экспресс;
- для измерения ТВ – Тромбин-тест, Тромбин-реагент;
- для определения уровня фибриногена по Клауссу – Фибриноген-тест, Оптифибриноген-тест;
- для определения Д-Димера в плазме крови – «РеДимер-латекс-тест» (качественный и/или полуколичественный тест);
- для определения РФМК – РФМК-тест;
- для определения XIIa-зависимого фибринолиза – тест XIIa-зависимого фибринолиза;
- для измерения агрегации тромбоцитов – АГРЕНАМ (АДФ, коллаген, ристоцетин), АДФ.

● **Таблица 2.** Диагностические критерии гиперкоагуляционного синдрома [19]

● **Table 2.** Diagnostic criteria for hypercoagulability syndrome [19]

Лабораторный метод	Показатели при ГКС
Время свертывания крови по Ли – Уайту	Укорочение
АЧТВ	Укорочение (за исключением случаев волчаночного антикоагулянта, иммунных ингибиторов, дефицита факторов свертывания)
Протромбиновое время	Укорочение
Тромбиновое время	Укорочение
Концентрация фибриногена	Повышена
Д-димер	Умеренно повышен
РФМК	Увеличение (до 5–8 мг %)
XIIa-зависимый фибринолиз	Замедление («истощенный фибринолиз»)
Тромбоциты	Норма (отсутствует потребление)
Агрегация тромбоцитов	Резко повышена в ответ на добавление агонистов (ристоцетин, АДФ, коллаген, арахидоновая кислота, адреналин, тромбин)
Тромбоэластограмма	Гиперкоагуляция, иногда с рыхлыми краями фиксированного тромба
Тромбодинамика	Признаки резкой гиперкоагуляции
Тромбиновый потенциал плазмы крови	Гипертромбинемия
Полиорганная недостаточность	Отсутствует

ДИАГНОСТИКА ДВС-СИНДРОМА

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) – патологическое состояние, которое является, как правило, следствием тяжелого сепсиса или воспалительного заболевания. Бактериальные эндотоксины или провоспалительные цитокины создают множественные очаги микротромбирования на стенках кровеносных сосудов. Множественный рост микротромбов сопровождается выведением из кровотока факторов коагуляции. Эти процессы неизбежно ведут к коагулопатии потребления – тромбоцитопении и дефициту всех факторов гемостаза. При этом в ответ на микротромбирование активируется фибринолиз. Результатом этого является появление в кровотоке продуктов деградации фибрина/фибриногена (ПДФ) и, соответственно, рост содержания Д-димера [20, 21].

Различают 2 фазы ДВС-синдрома – гиперкоагуляционную и гипокоагуляционную (или коагулопатию потребления).

Лабораторные критерии гиперкоагуляционной фазы ДВС-синдрома схожи с гиперкоагуляционным синдромом, но с признаками потребления факторов свертывания крови и тромбоцитов. В следующей фазе – гипокоагуляционной – признаки коагулопатии потребления разво-

рачиваются во всем своем проявлении. Надо отметить, что переход одной фазы в другую может произойти очень быстро.

Лабораторными признаками гипокоагуляционной фазы ДВС-синдрома (истинной коагулопатии потребления) является тромбоцитопения, появление в крови ПДФ (РФМК), повышение Д-димера, удлинение показателей, отражающих активность внешнего и частично общего пути (факторов II, V, VII, X) – ПВ, внутреннего пути свертывания (факторов VIII, IX, XI и XII) – АЧТВ) и конечного этапа свертывания крови (ТВ, фибриноген), а также снижение активности факторов противосвертывающей системы крови (АТIII, системы протеина С и пр.) и других показателей.

Реагенты НПО «Ренам»:

- для измерения ПВ и МНО – Ренампластин (жидкий и лиофилизированный), Диакап П, Тромбопластин, Диагем П;
- для измерения АЧТВ – АЧТВ-тест, АЧТВ-кремний-реагент (жидкий и лиофилизированный), Коагуло-тест, Коагуло-экспресс;
- для измерения ТВ – Тромбин-тест, Тромбин-реагент;
- для определения уровня фибриногена по Клауссу – Фибриноген-тест, Оптифибриноген-тест;
- для определения Д-Димера в плазме крови – «РеДимер-латекс-тест» (качественный и/или полуколичественный тест);
- для определения РФМК – РФМК-тест;
- для определения активности АТIII – Реахром-АТIII, Реаклот-АТIII;
- для определения активности Протеина С – Реахром-Протеин С, Протеин С-скрининг тест.

ТРОМБОФИЛИИ

Тромбофилии (или повышенная склонность к тромбозам) представляют собой наследственные и приобретенные состояния, характеризующиеся чрезмерной склонностью организма к тромбообразованию в кровеносных сосудах [22].

Венозная тромбоземболия и артериальные тромбозы представляют серьезную проблему для клинической медицины, т. к. могут создавать опасность для жизни даже в младенчестве [23].

Открыто множество генетических мутаций, обуславливающих дисфункцию факторов гемостаза, антикоагуляции и фибринолиза и объясняющих склонность больных к тому или иному виду тромбофилии в аспекте риска тромбоза [24].

Это тромбофилии, вызванные дефицитом антитромбина III (АТIII), протеином С (РС), протеином S (PS), резистентность фактора Va к активированному протеину С (мутация Лейден), другие мутации фактора Va (Кембридж, Гонконг), мутация в гене протромбина (G20210A), дисфибриногенемия (функциональный дефицит фибриногена), гипергомоцистеинемия (мутация C677T, обуславливающая выработку термолабильного варианта метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР, MTHFR) со сниженной активностью), повышенный уровень факторов свертыва-

ния VII, VIII, IX, XII, липопротеина (Lp) а, дефицит плазминогена, полиморфизм генов тромбоцитарных гликопротеинов [18, 25]. Также к тромбофилиям можно причислить антифосфолипидный синдром (АФС) и гепарин-индуцированную тромбоцитопению (ГИТ), описанные в других разделах статьи.

Присутствие более чем одного протромботического полиморфизма создает реальный риск артериальных тромбозов и венозной тромбоземболии. Однако наследственные тромбофилии, даже комбинированные, не могут считаться непосредственной причиной тромботических заболеваний (для этого необходимо конкретное взаимодействие с внешними факторами). Но они опасны тем, что в определенных условиях (хирургические вмешательства, пред- и послеродовой периоды, оральная контрацепция, воздушные полеты и др.) вызывают тромбозы.

Диагностика тромбофилии включает в себя:

- коагулологические методы исследования, выявляющие нарушения в системе гемостаза и позволяющие верифицировать вариант тромбофилии (дефицит РС и PS, снижение активности АТIII; выявляют волчаночный антикоагулянт, синдром гиперагрегабельности тромбоцитов; позволяют оценить концентрацию продуктов деградации фибрина и Д-димера; состояние системы фибринолиза);
- определение концентрации гоомоцистеина для диагностики гипергомоцистеинемии;
- генетический анализ полиморфизмов генов факторов, участвующих в гемостазе, для верификации формы и варианта тромбофилии (мутация V фактора Лейден, протромбин G20210A, МТГФР и др.);
- для верификации диагноза АФС – определение в крови уровня антител к кардиолипину IgG, IgM, антител к β 2-гликопротеину1 IgG, IgM, повторная оценка содержания волчаночного антикоагулянта.

Реагенты НПО «Ренам»:

- для определения активности АТIII – Реахром-АТIII, Реаклот-АТIII;
- для определения активности Протеина С – Реахром-Протеин С, Протеин С-скрининг тест;
- для определения резистентности активированного фактора V (фактор V Leiden) к действию активированного протеина С – РеаЛейден-тест;
- для диагностики АФС – ВА-тест;
- для исследования агрегационной активности тромбоцитов (АГРЕНАМ, АДФ).

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ

Одной из причин артериальных и венозных тромбозов, особенно у лиц молодого и среднего возраста, является выработка антител к фосфолипидам (аФЛ). Эти антитела представляют собой гетерогенную группу аутоантител, направленных к комплексу, образованному фосфолипидом (кардиолипин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилхолин) и кофакторным белком (чаще всего β 2-гликопротеином 1 или протромбином). В клинической практике наиболее часто определяются антитела к кардиолипину (аКЛ) и

волчаночный антикоагулянт (ВА). В первом случае используется твердофазный иммуноферментный метод, во втором – коагуляционные тесты.

Выработка антител к фосфолипидам, в т. ч. и ВА, ассоциируется с рядом клинических проявлений (артериальные и венозные тромбозы, невынашивание беременности и др.). Этот клинико-лабораторный комплекс получил название антифосфолипидного синдрома (АФС).

Под термином «волчаночный антикоагулянт» объединена группа иммуноглобулинов классов IgG и IgM, которые *in vitro* ингибируют фосфолипид-зависимые коагуляционные тесты, что проявляется удлинением времени свертывания плазмы. Несмотря на то что *in vitro* ВА, который также обозначается как приобретенный ингибитор свертывания крови, вызывает удлинение времени свертывания, *in vivo* его присутствие ассоциируется с развитием тромбозов [26].

Выделяют два вида АФС: первичный и вторичный.

Первичным обозначается АФС, который развивается у больных, не имеющих каких-либо иных известных аутоиммунных заболеваний. Вторичный АФС возникает на фоне других аутоиммунных заболеваний, чаще всего системной красной волчанки (СКВ), реже – волчаночно-подобных, недифференцированных и смешанных заболеваний соединительной ткани, онкологических заболеваний и др. Появление аФЛ у здоровых людей может быть связано с получением лекарственных препаратов (хлорпромазин, фенотиазины, прокаинамид, фенитоин, гидралазин), инфекциями (вирусными, бактериальными, паразитарными), со злокачественной лимфомой, парапротеинемией. Наследственный АФС является редким.

Катастрофический АФС – наиболее тяжелая форма антифосфолипидного синдрома, проявляющаяся множественными микротромбозами микроциркуляторного русла жизненно важных органов и развитием полиорганной недостаточности на фоне высокого титра аФЛ [27].

Выделяют также АФС разной диагностической точности: определенный (достоверный) и вероятный.

Определенный АФС диагностируется при наличии, по крайней мере, одного из клинических критериев (сосудистые тромбозы или патология беременности) и одного лабораторного (серологического) критерия. Диагноз определенного АФС требует обнаружения положительно ВА (коагуляционные методы) или повышения аКЛ (твердофазный иммунный метод) при повторном исследовании через 12 нед. или более.

При наличии типичных клинических проявлений, но отсутствии, низком уровне или нестойком повышении аФЛ (отрицательные результаты при повторных исследованиях аКЛ и ВА) диагностируется вероятный АФС. Определенный АФС диагностируется при наличии одного клинического и одного лабораторного критерия ВА (АЧТВ, чувствительное к ВА, тест с ядом гадюки Рассела, корригирующие тесты с фосфолипидами и плазмой) и антитела класса IgM и IgG к кардиолипину и антитела к β 2-гликопротеину 1 (β 2-ГП1) IgM и IgG.

Лабораторные критерии АФС:

Наличие в крови умеренных или высоких титров аКЛ IgG- или IgM-изотипов при двух или более исследованиях, проведенных с интервалом не менее 12 нед.

1. Позитивный тест на наличие ВА в плазме в 2 или более исследованиях, полученных с интервалом не менее 12 нед., причем ВА должен определяться согласно рекомендациям Международного общества по тромбозу и гемостазу (исследовательская группа по ВА/фосфолипидзависимым антителам) по следующим этапам:

■ установление факта удлинения фосфолипид-зависимой фазы свертывания плазмы по результатам скрининговых тестов, таких как АЧТВ, активированное время свертывания (каолиновое время или Silica clotting time), время разбавленного яда гадюки Рассела (dRVVT), разбавленное протромбиновое время, текстариновое время, экариновое время, тайпановое время (Taipan venom time);

■ невозможность откорректировать удлиненное время скрининговых тестов путем смешивания с нормальной бестромбоцитарной донорской плазмой;

■ укорочение времени скрининговых тестов или его нормализация после добавления в исследуемую плазму избытка фосфолипидов;

■ исключение других коагулопатий, например наличие ингибитора фактора VIII или гепарина (удлиняющих фосфолипид-зависимые тесты свертывания крови).

2. Умеренный или высокий уровень антител к кардиолипину класса IgG и/или IgM в крови, выявляемый 2 раза в течение 12 нед. с помощью стандартного иммуноферментного метода.

3. Умеренный или высокий уровень антител к β 2-ГП1 (другой термин – апополипротеин Н) класса IgG и/или IgM в сыворотке крови, выявляемый 2 раза в течение 12 нед. с помощью стандартного иммуноферментного метода.

Реагенты НПО «Ренам» для определения ВА – ВА-тест.

КОНТРОЛЬ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ И ОСЛОЖНЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

Для профилактики и лечения тромбозов и тромбоэмболических осложнений широко используются антикоагулянтные препараты (табл. 3). По механизму действия они подразделяются на антикоагулянты непрямого и прямого действия. Первые ингибируют синтез витамина К – зависимых факторов свертывания крови (оральные антикоагулянты – антагонисты витамина К). Вторые действуют путем прямого ингибирования активности тромбина и других факторов свертывания крови (нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины, фондапаринукс, прямые или новые оральные антикоагулянты).

Применение некоторых антитромботических препаратов требует строгого лабораторного контроля за свертываемостью крови, т. к. лечение этими препаратами, назначаемыми в недостаточном количестве, неэффективно, а их передозировка может сопровождаться развитием

● **Таблица 3.** Методы лабораторного контроля действия антикоагулянтов

● **Table 3.** Methods for laboratory monitoring of anticoagulants

Группы препаратов	Метод контроля действия препаратов
ОАК (варфарин)	ПВ (МНО)
НФГ (гепарин натрия или гепарин кальция)	АЧТВ, количество тромбоцитов, АТIII
НМГ (эноксапарин натрия, надропарин кальция и др.)	АнтиХа-активность, антиIIa-активность, АТIII, кол-во тромбоцитов
Фондапаринукс	АнтиХа-активность
НОАК-ингибиторы ФIIa (дабигатран)	Модифицированный ТВ-тест, время образования сгустка, вызываемого протромбином (PefakitPICT: DSM IP Assets), экариновое время свертывания крови, антиIIa-активность, LC-MS/MS, dRVV-T, АЧТВ, ТВ
НОАК-ингибиторы FXa (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан)	Модифицированный антиХа-тест, LC-MS/MS, dRVVT, ПВ

ОАК – оральные антикоагулянты, ПВ – протромбиновое время, МНО – международное нормализованное отношение, НФГ – нефракционированный гепарин, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, АТIII – антитромбин III, НМГ – низкомолекулярные гепарины, НОАК – новые оральные антикоагулянты, ТВ – тромбиновое время, LC-MS/MS – жидкостная хроматография – масс-спектрометрия, dRVVT – разбавленное время яда гадюки Рассела.

геморрагических осложнений [28]. Другой опасностью при лечении антитромботическими препаратами, в частности гепарином, является вероятность развития гепа-

рин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ), нередко приводящей к тромботическим осложнениям (табл. 4).

ОАК. Чувствительность протромбинового времени (ПВ) к дефициту витамина К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X) определяет его способность контролировать применение непрямых пероральных антикоагулянтов (варфарин, кумарины). Принцип метода определения ПВ заключается в ускорении времени рекальцификации цитратной плазмы под действием реагента тромбопластина (липидизированного тканевого фактора), который активирует фактор X в присутствии фактора VII [29]. Для стандартизации контроля действия ОАК используют рекомендуемый ВОЗ расчетный показатель МНО.

$$\text{МНО} = \left(\frac{\text{ПВ}_n}{\text{ПВ}_{100\%}} \right)^{\text{МИЧ}}, \text{ где}$$

МИЧ – Международный Индекс Чувствительности, ПВ_n – ПВ плазмы пациента в секундах, $\text{ПВ}_{100\%}$ – ПВ пула свежей донорской плазмы, содержащей 100% факторов свертывания в секундах.

Реагенты НПО «Ренам» для измерения ПВ и МНО – Ренампластин (жидкий и лиофилизированный), Диакап П, Тромбопластин, Диагем П.

НФГ. АЧТВ является одним из основных методов оценки состояния системы гемостаза и контроля эффективности антикоагулянтной терапии гепарином. Принцип метода заключается в измерении времени образования сгустка рекальцифицированной плазмы крови, стабилизированной цитратом натрия, при внесении в анализиру-

● **Таблица 4.** Осложнения антикоагулянтной терапии и диагностика данного состояния

● **Table 4.** Complications of anticoagulant therapy and diagnostics of this condition

Группы препаратов	Возможные осложнения терапии	Мониторинг	
		в каких случаях	как часто
ОАК	Геморрагические осложнения, кумариновые некрозы	В период подбора индивидуальной дозы варфарина контроль МНО контролируют 1 раз в 2–3 дня. При получении 2 последующих значений в пределах терапевтического окна следующее измерение МНО следует проводить через 1 нед., а в дальнейшем МНО контролируют 1 раз в 4 нед. [30]	
НФГ	Геморрагические осложнения, гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ), гепарино-резистентность	Контроль количества тромбоцитов 1 раз в 3–5 дней. АЧТВ – в период достижения антитромботического эффекта гепарина – каждые 6 ч после начала терапии с коррекцией дозы гепарина до тех пор, пока 2 последующих измерения АЧТВ не будут соответствовать терапевтическому уровню, а состояние больного не будет стабильным. В дальнейшем АЧТВ контролируют 1 раз в сутки. В случае назначения профилактических доз гепарина (менее 15000 ЕД/сут) при стабильном состоянии пациента постоянный контроль АЧТВ не требуется [31]	
НМГ	Геморрагические осложнения, ГИТ	При почечной недостаточности, низкой массе тела (менее 50 кг) или очень большом весе, АФС, беременности, детском возрасте	1. Контроль антиХа-активности 1 раз в начале лечения + 1 раз в месяц при длительном приеме препаратов. 2. Контроль количества тромбоцитов 1 раз в 5–7 дней
Фондапаринукс	Геморрагические осложнения		Контроль антиХа-активности 1 раз в начале лечения + 1 раз в месяц при длительном приеме препаратов
НОАК-ингибиторы ФIIa (дабигатран)	Геморрагические осложнения	При почечной или печеночной недостаточности, пожилом возрасте (после 75 лет), детском возрасте, низкой массе тела (ниже 50 кг) или очень большом весе, беременности, при подозрении в передозировке и при назначении антидотов	?
НОАК-ингибиторы FXa (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан)	Геморрагические осложнения		?

ПВ – протромбиновое время, МНО – международное нормализованное отношение, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ТВ – тромбиновое время, АТIII – антитромбин III, АФС – антифосфолипидный синдром, LC-MS/MS – жидкостная хроматография – масс-спектрометрия, dRVVT – разбавленное время яда гадюки Рассела.

емый образец фосфолипидного реагента и активатора внутреннего пути свертывания. В присутствии терапевтических доз гепарина это время удлинится в 1,5–2,5 раза. Эта вариабельность результатов определения АЧТВ обусловлена индивидуальными свойствами применяемых реагентов [32]. Международные общества по тромбозу и гемостазу (ISTH/ICSH и др.) рекомендуют тест АЧТВ в качестве надежного метода контроля антикоагулянтной терапии гепарином, т. к. для этого теста характерна почти линейная зависимость результатов от концентрации гепарина [33].

Более специфичным методом является измерение антикоагулянтного действия гепарина на уровне одного фермента. В настоящее время широко применяется коагулологический метод определения антиХа-активности гепарина (см. ниже). Принцип метода заключается в клоттинговом измерении количества нейтрализованного фактора Ха, которое прямо пропорционально концентрации гепарина при избыточном содержании в пробе АТIII. Метод характеризуется высокой чувствительностью к гепарину (до 0,01 МЕ/мл), специфичностью и воспроизводимостью (коэффициент вариации при различных активностях гепарина составляет только 3%) [32].

Реагенты НПО «Ренам» для измерения АЧТВ – АЧТВ-тест, АЧТВ-кремний-реагент (жидкий и лиофилизированный), Коагуло-тест, Коагуло-экспресс.

НМГ. Использование хромогенного метода определения антиХа-активности в плазме пациентов является практически единственным способом измерения активности НМГ. Анализ с помощью АЧТВ малоинформативен, т. к. удлинение АЧТВ для НМГ минимально. Подкомитетом Международного общества по тромбозу и гемостазу по контролю за антикоагулянтами для оценки действия НМГ рекомендовано определение антиХа-активности [34].

Метод измерения антиХа- и антиIIa-активности гепарина с помощью хромогенных субстратов, специфичных для фактора Ха или тромбина (IIa) (хромогенный или амидолитический метод), основан на способности комплекса АТIII-гепарин нейтрализовать факторы Ха или IIa. Активность гепарина определяют в плазме, добавляя к ней избыток АТIII, фактора Ха или тромбина. Условия проведения хромогенного теста подбирают таким образом, чтобы скорость инактивации фактора Ха или тромбина была связана линейной зависимостью с активностью гепарина в анализируемой пробе. Хромогенный метод, основанный на этом принципе, применяется для определения НФГ в плазме пациента и является наиболее общепринятым для тестирования НМГ, фондапаринуса и других прямых ингибиторов фактора Ха. Характеризуется высокой чувствительностью (до 0,01 МЕ/мл), имеет высокую специфичность и воспроизводимость [32].

Реагенты НПО «Ренам» для определения антиХа-активности низкомолекулярного гепарина в плазме крови – Реахром-гепарин, Реаклот-гепарин.

Фондапаринукс. Это первый синтетический антитромботический препарат, селективно ингибирующий активированный фактор свертывания Ха. Используется для терапии у пациентов с ГИТ, поскольку не влияет на тром-

боциты, в отличие от НФГ и НМГ [35]. Этот антикоагулянт тестируют с помощью хромогенного метода измерения антиХа-активности (см. выше).

Реагенты НПО «Ренам» для определения концентрации фондапаринукса – Реахром-гепарин. Метод основан на определении антиХа-активности.

НОАК. Вышедшие на рынок и зарекомендовавшие себя в последние годы НОАК не требуют, в отличие от варфарина или гепарина, постоянного лабораторного мониторинга.

По данным международного консенсуса по стандартизации в гематологии (ICSH) по лабораторной диагностике действия НОАК, жидкостная хроматография – масс-спектрометрия является золотым стандартом для измерения концентрации НОАК. Разбавленное время яда гадюки Рассела, экариновое время свертывания, антиIIa-активность (хромогенный метод) являются пригодными методами для количественного определения дабигатрана. Метод антиХа-активности является пригодным методом для количественного определения прямых ингибиторов фактора X [36–38].

Ингибиторы фактора IIa (дабигатран). Реагенты НПО «Ренам» для определения концентрации прямых ингибиторов тромбина клоттинговым методом – РеаКлот-Тромбин Ингибитор-тест. Метод определения количества прямых ингибиторов тромбина основан на определении разбавленного тромбинового времени. В состав набора входят также плазмы-калибраторы с содержанием разных концентраций дабигатрана.

■ Ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан).

Реагенты НПО «Ренам» для определения концентрации прямых ингибиторов фактора Ха хромогенным методом – РеаХром-Ха Ингибитор-тест. Метод основан на определении концентрации прямого ингибитора фактора Ха ривароксабана в цитратной плазме крови хромогенным методом. В состав набора входят также плазмы-калибраторы с содержанием разных концентраций ривароксабана.

Как это ни парадоксально, у ряда пациентов, получающих терапию гепаринами или антагонистами витамина К (варфарином, аценокумаролом и др.), могут развиваться тромбозы. Нечастым осложнением гепаринотерапии является гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ). ГИТ подразделяется на два типа – I и II. I тип ГИТ обусловлен тем, что у части пациентов гепарин вызывает повышенную агрегацию тромбоцитов. II тип ГИТ носит гетероиммунный характер, обусловленный образованием у пациентов антител к комплексу гепарина с тромбоцитами, и в частности к комплексу гепарина с пластиночным фактором 4. Критериями диагностики ГИТ являются: снижение числа тромбоцитов в крови на 50% через 5–14 дней после начала гепаринотерапии; развитие общих аллергических реакций; на фоне гепаринотерапии появление трофических повреждений кожи и прогрессирование тромботических проявлений. Лабораторным подтверждением ГИТ является обнаружение в крови повышенной концентрации антител к комплексу гепарин-фактор

4 тромбоцитов (иммуноферментный анализ, серотониновый тест и др.) [39].

Усиление тромботических проявлений, а также появление некротических повреждений кожных покровов на фоне лечения варфарином и другими препаратами этой группы получило название «варфариновые тромбозы-некрозы». Они появляются на коже верхних конечностей, плеч, реже – нижних конечностей. В основе этих осложнений лежит гетерозиготное генетически обусловленное снижение активности PC или PS (витамин К-зависимых факторов). Механизм усугубления развития тромбоза варфарином обусловлен снижением активности PC и PS, что влечет за собой резкое повышение активности факторов V и VIII, а также резкое снижение фибринолитической активности крови, что усиливает тромбоз микрососудов и вызывает некротические повреждения кожи [40].

Реагенты НПО «Ренам» для определения активности Протеина С – Реахром-Протеин С, Протеин С-скрининг тест.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лабораторные методы являются очень важной частью обследования пациентов, часто ставящими последнюю точку в определении диагноза, а в некоторых случаях даже определяющими этот диагноз, но ни в коей мере не единственными методами диагностики. Первоочередными методами диагностики пациентов являются классические методы: сбор жалоб, тщательный анамнез (в т. ч. и семейный), осмотр пациента, а потом уже инструментальные и лабораторные методы обследования. Таким образом, наш обзор причин развития тромботических заболеваний и состояний, а также лабораторных методов их диагностики позволяет дифференцировать данные состояния на лабораторном этапе обследования и подобрать правильную специфическую терапию, в первую очередь анти-тромботическую.



Поступила / Received 04.10.2020

Поступила после рецензирования / Revised 20.10.2020

Принята в печать / Accepted 03.12.2020

Список литературы

- Gremmel T., Ay C., Seidinger D., Pabinger I., Panzer S., Koppensteiner R. Soluble p-selectin, D-dimer, and highsensitivity C-reactive protein after acute deep vein thrombosis of the lower limb. *J Vasc Surg.* 2011;54(6S):48–55. doi: 10.1016/j.jvs.2011.05.097.
- Папаян Л.П., Князева Е.С. D-димер в клинической практике. М.: Инсайт полиграфик; 2002. Режим доступа: https://bondaroksana.ucoz.ru/publ/klinicheskaja_laboratornaja_dagnostika/biokhimiya/d_dimer_v_klinicheskoi_praktike/3-1-0-21.
- Wakai A., Cleeson A., Writer D. Role of fibrin D-dimer testing in emergency medicine. *Emerg Med J.* 2003;20(4):319–325. doi: 10.1136/emj.20.4.319.
- Di Nisio M., Squizzato A., Rutjes A.W.S., Büller H.R., Zwiderman A.H., Bossuyt P.M. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2007;5(2):296–304. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02328.x.
- Васильев С.А., Виноградов В.Л., Берковский А.Л., Маркова М.Л. D-димер – диагностический и прогностический маркер тромботических заболеваний. В: *Геморрагические диатезы, тромбозы, тромбофилии: сборник научных трудов научно-практической конференции с международным участием. Киров, 7–8 октября 2014 г.* Киров: Аверс Плюс; 2014. С. 15–26. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/d-dimer-diagnosticheskiy-i-prognosticheskiy-marker-tromboticheskikh-zabolevaniy>.
- Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2000;21(16):1301–1336. doi: 10.1053/eurhj.2000.2250.
- Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., Danchin N., Fitzmaurice D., Galis N. et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35(43):3033–3080. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283.
- Европейское общество кардиологов. Рекомендации ESC по диагностике и ведению пациентов с острой эмболией системы легочной артерии 2014. *Российский кардиологический журнал.* 2015;8(8):67–110. doi: 10.15829/1560-4071-2015-8-67-110.
- Olson J.D., Adcock D.M., Bush T.A., Moerloose P., Gardner C., Ginyard V.R. et al. Quantitative D-Dimer for exclusion venous thromboembolic disease. Approved Guideline. H59-A. 2011;31(6):1–31. Available at: https://clsi.org/media/1387/h59a_sample.pdf.
- Wells P.S., Owen C., Doucette S., Fergusson D., Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA.* 2006;295(2):199–207. doi: 10.1001/jama.295.2.199.
- Adam S.S., Key N.S., Greenberg C.S. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood.* 2009;113(13):2878–2887. doi: 10.1182/blood-2008-06-165845.
- Amiral J. Molecular markers in thrombosis and hemostasis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 1997;3(2):71–81. doi: 10.1177/107602969700300201.
- Tripodi A. d-Dimer Testing in Laboratory Practice. *Clinical Chem.* 2011;57(9):1256–1262. doi: 10.1373/clinchem.2011.166249.
- Воробьев А.И., Городецкий В.М., Васильев С.А. Гиперкоагуляционный синдром: патогенез, диагностика, лечение. *Терапевтический архив.* 2002;74(7):73–76. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23402844>.
- Воробьев А.И., Городецкий В.М., Шулуто Е.М., Васильев С.А. Острая массивная кровопотеря. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2001.
- Калинина И.И., Гржимоловский А.В., Шавлохов В.С., Карагюлян С.Р., Рыжко В.В., Щербакова О.В. и др. Катастрофический антифосфолипидный синдром. *Гематология и трансфузиология.* 2008;53(1):38–43. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=10355722>.
- Васильев С.А., Виноградов В.Л., Смирнов А.Н., Погорельская Е.П., Маркова М.Л. Тромбозы и тромбофилии: классификация, диагностика, лечение, профилактика. *PMJ.* 2013;17(8):896–901. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gematologiya/Trombozy_i_trombofilii_klassifikaciya_dagnostika_lechenie_profilaktika.
- Васильев С.А., Виноградов В.Л. Роль наследственности в развитии тромбозов. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2007;3(3):3–14. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13058818>.
- Воробьев А.И., Васильев С.А., Городецкий В.М., Шевелев А.А., Гордизе Л.А., Кременецкая О.С., Шкловский-Корди Н.Е. Гиперкоагуляционный синдром: классификация, патогенез, диагностика, терапия. *Гематология и трансфузиология.* 2016;61(3):116–122. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-116-122.
- Toh C.H., Hoots W.R. The scoring system of the Scientific and Standardization Committee on disseminated intravascular coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview. *J Thromb Haemost.* 2007;5(3):604–606. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02313.x.
- Hyman D.M., Soff G.A., Kampel L.J. Disseminated intravascular coagulation with excessive fibrinolysis in prostate cancer: a case series and review of the literature. *Oncology.* 2011;81(2):119–125. doi: 10.1159/000331705.
- Colman R.W., Marder V.J., Clowes A.W., Goldhaber S.Z., Marder V.J., George J.N. (eds.). *Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. 1827 p.
- Buller H.R., Sohne M., Middeldorp S. Treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Haem.* 2005;3(8):1554–1560. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01414.x.
- Khan S., Dickerman J.D. Hereditary thrombophilia. *Thromb J.* 2006;4:15–38. doi: 10.1186/1477-9560-4-15.
- Bertina R.M., Koeleman B.P.C., Koster T., Rosendaal F.R., Dirven R.J., de Ronde Y. et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature.* 1994;369(6475):64–67. doi: 10.1038/369064a0.
- Берковский А.Л., Калашникова Л.А., Сергеева Е.В., Суворов А.В., Качалова Н.Д., Васильев Е.Б. и др. *Диагностика волчаночного антикоагулянта.* М.; 2017. Режим доступа: <http://new.renam.ru/wp-content/uploads/2017/02/%D0%92%D0%90-%D0%BC%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D1%87%D0%BA%D0%B0-%D0%98%D1%81%D0%BF%D1%80%D0%B0%D0%B2%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5.pdf>.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М., Долгушина Н.В., Юдаева Л.С., Хизроева Д.Х., Акиншина С.В. Антифосфолипидный синдром – иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии. М.; 2007. 456 с.

28. Bertina R.M. Protein C activity and antigen. In: Jespersen J., Bertina R.M., Haverkate F. (eds.). *Laboratory Techniques in Thrombosis – a Manual*. Kluwer Academic Publishers; 1999, pp. 129–139. Available at: <https://www.springer.com/gp/book/9780792353171>.
29. Бурячковская Л.И., Ломакин Н.В., Сумароков А.Б., Широков Е.А. Эффективность и безопасность антитромботической терапии. Шкалы и алгоритмы. Клинические рекомендации. 2018. Режим доступа: <http://antitromb.ru/wp-content/uploads/2019/02/%D0%A8%D0%BA%D0%B0%D0%BB%D1%8B-%D0%B8-%D0%B0%D0%BB%D0%B3%D0%BE%D1%80%D0%B8%D1%82%D0%BC%D1%8B-%D0%B0%D0%BD%D1%82%D0%B8%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%B1%D0%BE%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%BE%D0%B9-%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B0%D0%BF%D0%B8%D0%B8.pdf>.
30. Панченко Е.П., Явелев И.С., Грацианский Н.А., Кропачева Е.С., Аверков О.В., Барбараш О.Л. и др. Антиромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов и Национального общества по атеротромбозу. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009;8(6). Режим доступа: https://scardio.ru/en/guidelines/rsc_guidelines/nacionalnye_rekomendacii_po_antitromboticheskoy_terapii_u_bolnyh_so_stabilnymi_proyavleniyami_aterotromboza.
31. Вавилова Т.В. Лабораторные исследования в мониторинге антиромботической терапии. *Новости хирургии*. 2010;18(3):150–161. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/laboratornye-issledovaniya-v-monitoringe-antitromboticheskoy-terapii>.
32. Берковский А.Л., Сергеева Е.Б., Суворов А.В., Мелкумян А.Л., Козлов А.А., Нешкова Е.А., Яровая Г.А. Методы измерения активности гепарина. М.: ГБОУ ДПО РМАПО; 2015. 64 с. Режим доступа: <http://www.renam.ru/wp-content/uploads/2017/02/Metody-opredeleniya-aktivnosti-heparina-2015.pdf>.
33. Van der Velde E.A., Poller L. The APTT Monitoring of Heparin – The ISTH/ICSH. Collaborative Study. *Thromb Haemost*. 1995;73(1):73–81. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7740500>.
34. Greaves M. Limitations of the laboratory monitoring of heparin therapy. Scientific and Standardization Committee Communications: on behalf of the Control of Anticoagulation Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost*. 2002;87(1):163–164. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11848446>.
35. Blackmer A.B., Oertel M.D., Valgus J.M. Fondaparinux and the management of heparin-induced thrombocytopenia: the journey continues. *Ann Pharmacother*. 2009;43(10):1636–1646. doi: 10.1345/aph.1M136.
36. Ten Cate H., Henskens Y.M., Lancé M.D. Practical guidance on the use of laboratory testing in the management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Vasc Health Risk Manag*. 2017;13:457–467. doi: 10.2147/VHRM.S126265.
37. Gosselin R., Adcock D.M., Bates S.M., Douxfils J., Favaloro E.J., Gouin-Thibault I. et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) recommendations for laboratory measurement of direct oral anti-coagulants. *Tromb Haemost*. 2018;118(3):437–450. doi: 10.1055/s-0038-1627480.
38. Baglin T., Hillarp A., Troidi A., Buller H., Ageno W. Measuring oral direct inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: A recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Hemost*. 2013. doi: 10.1111/jth.12149.
39. Васильев С.А., Виноградов В.Л., Смирнов А.Н., Погорельская Е.П., Маркова М.Л. Тромбозы и тромбофилии: классификация, диагностика, лечение, профилактика. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2013;(17):896. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gematologiya/Trombozy_i_trombofilii_klassifikaciya_diagnostika_lechenie_profilaktika.
40. Hirsh J., Dalen J., Anderson D.R., Poller L., Bussey H., Ansell J., Deykin D. Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest*. 2001;119(15):8–21. doi: 10.1378/chest.119.1_suppl.8s.

References

1. Gremmel T., Ay C., Seidinger D., Pabinger I., Panzer S., Koppensteiner R. Soluble p-selectin, D-dimer, and high-sensitivity C-reactive protein after acute deep vein thrombosis of the lower limb. *J Vasc Surg*. 2011;54(6S):48–55. doi: 10.1016/j.jvs.2011.05.097.
2. Papayan L.P., Knyazeva E.S. *D-dimer in clinical practice*. Moscow: Insayt Poligrafik; 2002. (In Russ.) Available at: https://bondaroksana.ucoz.ru/publ/klinicheskaja_laboratornaja_diagnostika/biokhimija/d_dimer_v_klinicheskoy_praktike/3-1-0-21.
3. Wakai A., Cleeson A., Writer D. Role of fibrin D-dimer testing in emergency medicine. *Emerg Med J*. 2003;20(4):319–325. doi: 10.1136/emj.20.4.319.
4. Di Nisio M., Squizzato A., Rutjes A.W.S., Büller H.R., Zwiderman A.H., Bossuyt P.M. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2007;5(2):296–304. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02328.x.
5. Vasiliev S.A., Vinogradov V.L., Berkovskiy A. L., Markova M. L. D-dimer – a diagnostic and prognostic marker of thrombotic diseases. In: *Bleeding diathesis, thrombosis, thrombophilia: collection of scientific papers of scientific and practical conference with international participation. Kirov, October 7–8, 2014*. Kirov: Avers Pilyus; 2014, pp. 15–26. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/d-dimer-diagnosticheskiy-i-prognosticheskiy-marker-tromboticheskikh-zabolevaniy>.
6. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2000;21(16):1301–1336. doi: 10.1053/eurh.2000.2250.
7. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., Danchin N., Fitzmaurice D., Galiè N. et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033–3080. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283.
8. European Society of Cardiology. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2015;8(6):67–110. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2015-8-67-110.
9. Olson J.D., Adcock D.M., Bush T.A., Moerloose P., Gardner C., Ginyard V.R. et al. Quantitative D-Dimer for exclusion venous thromboembolic disease. Approved Guideline. *H59-A*. 2011;31(6):1–31. Available at: https://clsi.org/media/1387/h59a_sample.pdf.
10. Wells P.S., Owen C., Doucette S., Fergusson D., Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA*. 2006;295(2):199–207. doi: 10.1001/jama.295.2.199.
11. Adam S.S., Key N.S., Greenberg C.S. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*. 2009;113(13):2878–2887. doi: 10.1182/blood-2008-06-165845.
12. Amiral J. Molecular markers in thrombosis and hemostasis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 1997;3(2):71–81. doi: 10.1177/107602969700300201.
13. Tripodi A. d-Dimer Testing in Laboratory Practice. *Clinical Chem*. 2011;57(9):1256–1262. doi: 10.1373/clinchem.2011.166249.
14. Vorob'ev A.I., Gorodetskiy V.M., Vasil'ev S.A. Hypercoagulability syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2002;(7):73–76. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23402844>.
15. Vorob'ev A.I., Gorodetskiy V.M., Shulutko E.M. *Acute massive blood loss*. Moscow: GEOTAR-Media; 2001. (In Russ.)
16. Kalinina I.I., Grzhimolovskii A.V., Shavlokhov V.S., Karagyulyan S.R., Ryzhko V.V., Shcherbakova O.V. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2008;53(1):38–43. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=10335722>.
17. Vasil'ev S.A., Vinogradov V.L., Smirnov A.N., Pogorelskaya E.P., Markova M.L. Thrombosis and thrombophilia: classification, diagnosis, treatment, prevention. *RMZh = RMJ*. 2013;(17):896–901. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gematologiya/Trombozy_i_trombofilii_klassifikaciya_diagnostika_lechenie_profilaktika.
18. Vasiliev S.A., Vinogradov V.L. Role of heredity in thrombosis development. *Tromboz, gemostaz i reologiya = Thrombosis, Hemostasis and Rheology*. 2007;(3):3–14. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13058818>.
19. Vorob'ev A.I., Vasiliev S.A., Gorodetskiy V.M., Shevelev A.A., Gorgidze L.A., Kremenetskaya O.C., Shklovskiy-Kordi N.E. Hypercoagulation syndrome: classification, pathogenesis, diagnostics, and therapy. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2016;61(3):116–122. (In Russ.) doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-116-122.
20. Toh C.H., Hoots W.R. The scoring system of the Scientific and Standardization Committee on disseminated intravascular coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview. *J Thromb Haemost*. 2007;5(3):604–606. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02313.x.
21. Hyman D.M., Soff G.A., Kampel L.J. Disseminated intravascular coagulation with excessive fibrinolysis in prostate cancer: a case series and review of the literature. *Oncology*. 2011;81(2):119–125. doi: 10.1159/000331705.
22. Colman R.W., Marder V.J., Clowes A.W., Goldhaber S.Z., Marder V.J., George J.N. (eds.). *Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. 1827 p.
23. Buller H.R., Sohne M., Middeldorp S. Treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Haem*. 2005;3(8):1554–1560. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01414.x.
24. Khan S., Dickerman J.D. Hereditary thrombophilia. *Thromb J*. 2006;4:15–38. doi: 10.1186/1477-9560-4-15.
25. Bertina R.M., Koeleman B.P.C., Koster T., Rosendaal F.R., Dirven R.J., de Ronde Y. et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. 1994;369(6475):64–67. doi: 10.1038/369064a0.

26. Berkovskiy A.L., Kalashnikova L.A., Sergeeva E.V., Suvorov A.V., Kachalova N.D., Vasil'ev E.B. et al. *Diagnosics of lupus anticoagulant*. Moscow; 2017. (In Russ.) Available at: <http://new.renam.ru/wp-content/uploads/2017/02/%D0%92%D0%90-%D0%BC%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D1%87%D0%BA%D0%B0.%D0%98%D1%81%D0%BF%D1%80%D0%B0%D0%B2%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5.pdf>.
27. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Baymuradova S.M., Dolgushina N.V., Yudaeva L.S., Khizroeva D.Kh., Akinshina S.V. *Antiphospholipid syndrome - immune thrombophilia in obstetrics and gynaecology*. Moscow; 2007. 456 p. (In Russ.).
28. Bertina R.M. Protein C activity and antigen. In: Jespersen J., Bertina R.M., Haverkate F. (eds.). *Laboratory Techniques in Thrombosis - a Manual*. Kluwer Academic Publishers; 1999, pp. 129–139. Available at: <https://www.springer.com/gp/book/9780792353171>.
29. Buryachkovskaya L.I., Lomakin N.V., Sumarokov A.B., Shirokov E.A. *Efficacy and safety of antithrombotic therapy. Scales and algorithms. Clinical guidelines*. (In Russ.) Available at: <http://antitromb.ru/wp-content/uploads/2019/02/%D0%A8%D0%BA%D0%B0%D0%BB%D1%8B-%D0%B8-%D0%B0%D0%BB%D0%B3%D0%BE%D1%80%D0%B8%D1%82%D0%BC%D1%8B-%D0%B0%D0%BD%D1%82%D0%B8%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%B1%D0%BE%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%BE%D0%B9-%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B0%D0%BF%D0%B8%D0%B8.pdf>.
30. Panchenko E.P., Yavelov I.S., Gratsianskiy N.A., Kropacheva E.S., Averkov O.V., Barbarash O.L. et al. Antithrombotic therapy in patients with stable manifestations of atherothrombosis. Recommendations of the All-Russian Scientific Society of Cardiology and the National Society of Atherothrombosis. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2009;8(6). (In Russ.) Available at: https://scardio.ru/en/guidelines/rsc_guidelines/nacionalnye_rekomendacii_po_antitromboticheskoj_terapii_u_bolnyh_so_stabilnymi_proyavleniyami_aterotromboza.
31. Vavilova T.V. Laboratory tests in the monitoring of antithrombotic therapy. *Novosti khirurgii = Surgery News*. 2010;18(3):150–161. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/laboratornye-issledovaniya-v-monitoringe-antitromboticheskoy-terapii>.
32. Berkovskiy A.L., Sergeeva E.V., Suvorov A.V., Melkumyan A.L., Kozlov A.A., Neshkova E.A., Yarovaya G.A. *Methods for measuring heparin activity*. Moscow: SBEI of APT RMACE; 2015. 64 p. (In Russ.) Available at: <http://www.renam.ru/wp-content/uploads/2017/02/Metody-opredeleniya-aktivnosti-heparina-2015.pdf>.
33. Van der Velde E.A., Poller L. The APTT Monitoring of Heparin – The ISTH/ICSH. Collaborative Study. *Thromb Haemost*. 1995;73(1):73–81. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7740500>.
34. Greaves M. Limitations of the laboratory monitoring of heparin therapy. Scientific and Standardization Committee Communications: on behalf of the Control of Anticoagulation Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost*. 2002;87(1):163–164. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11848446>.
35. Blackmer A.B., Oertel M.D., Valgus J.M. Fondaparinux and the management of heparin-induced thrombocytopenia: the journey continues. *Ann Pharmacother*. 2009;43(10):1636–1646. doi: 10.1345/aph.1M136.
36. Ten Cate H., Henskens Y.M., Lancé M.D. Practical guidance on the use of laboratory testing in the management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Vasc Health Risk Manag*. 2017;13:457–467. doi: 10.2147/VHRM.S126265.
37. Gosselin R., Adcock D.M., Bates S.M., Douxfils J., Favaloro E.J., Gouin-Thibault I. et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) recommendations for laboratory measurement of direct oral anticoagulants. *Tromb Haemost*. 2018;118(3):437–450. doi: 10.1055/s-0038-1627480.
38. Baglin T., Hillarp A., Troidi A., Buller H., Ageno W. Measuring oral direct inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: A recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Hemost*. 2013. doi: 10.1111/jth.12149.
39. Vasil'ev S.A., Vinogradov V.L., Smirnov A.N., Pogorelskaya E.P., Markova M.L. Thrombosis and thrombophilia: classification, diagnosis, treatment, prevention. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie. = RMJ. Medical Review*. 2013;(17):896. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gematologiya/Trombozy_i_trombofilii_klassifikatsiya_dagnostika_lechenie_profilaktika.
40. Hirsh J., Dalen J., Anderson D.R., Poller L., Bussey H., Ansell J., Deykin D. Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest*. 2001;119(15):8–21. doi: 10.1378/chest.119.1_suppl.8s.

Информация об авторах:

Мелкумян Анна Леоновна, к.м.н., менеджер отдела маркетинга научно-производственного отдела «Ренам», Общество больных гемофилией; 125167, Россия, Москва, Нарышкинская аллея, д. 5; e-mail: anna@renam.ru

Берковский Арон Леонидович, к.б.н., директор научно-производственного отдела «Ренам», Общество больных гемофилией; 125167, Россия, Москва, Нарышкинская аллея, д. 5, стр. 2

Васильев Сергей Александрович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, врач-гематолог Консультативного гематологического отделения с дневным стационаром по проведению высокодозной химиотерапии, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4

Сергеева Елена Владимировна, руководитель отдела производства научно-производственного отдела «Ренам», Общество больных гемофилией; 125167, Россия, Москва, Нарышкинская аллея, д. 5, стр. 2

Information about the authors:

Anna L. Melkumyan, Cand. of Sci. (Med.), Manager of the Marketing Department of the "Renam" Science and Production Department, Hemophilia Society; 5, Bldg. 2, Naryshkinskaya Alley, Moscow, 125167, Russia; e-mail: anna@renam.ru

Aron L. Berkovskiy, Cand. of Sci. (Bio.), Director of Scientific and Production Department, "Renam", Hemophilia Society; 5, Bldg. 2, Naryshkinskaya Alley, Moscow, 125167, Russia

Sergey A. Vasiliev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Hematologist of the Consultative Haematology Department with a day hospital for high-dose chemotherapy, National Hematology Research Centre; 4, Novy Zykovsky Proezd, Moscow, 126167, Russia

Elena V. Sergeeva, Head of the Production Department of the "Renam" Research and Production Department, Hemophilia Society; 5, Bldg. 2, Naryshkinskaya Alley, Moscow, 125167, Russia

Острая инсомния: опыт применения доксиламина

Д.В. Романов^{1,2}, ORCID: 0000-0002-1822-8973, e-mail: newt777@mail.ru

П.Г. Юзбашян¹, ORCID: 0000-0002-7441-5546, e-mail: astartes@ya.ru

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

² Научный центр психического здоровья; 115230, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а

Резюме

Бессонница – распространенное клиническое состояние, характеризующееся затруднением инициации и/или поддержания сна. Согласно данным большинства эпидемиологических исследований, около трети взрослых (30–36%) сообщают по крайней мере об одном симптоме бессонницы, например о трудностях засыпания или поддержании сна. Инсомния мешает полноценному социальному и профессиональному функционированию пациентов, заставляет их чаще обращаться к врачам, брать больничные. Если при хронической инсомнии терапевтические подходы активно разрабатываются и обсуждаются, то инсомния острая в силу транзиторности состояния и склонности (в части случаев) к самопроизвольному разрешению зачастую остается объектом гиподиагностики и адекватно не лечится. Антигистаминные препараты, не вызывающие привыкания и имеющие более узкий профиль побочных эффектов, а также являющиеся безрецептурными средствами, представляют собой альтернативу в фармакологической терапии инсомнии, особенно вторичных и транзиторных бессонниц, широко распространенных среди населения. Доксиламина сукцинат – блокатор H1-гистаминовых рецепторов из группы этаноламинов. Доксиламин успешно используется как в психиатрической, так и в общей медицинской практике, в т. ч. в дерматологии, аллергологии, гинекологии. В данной статье представлено клиническое наблюдение пациентки с острой бессонницей, возникшей в структуре расстройства адаптации и сопровождавшейся тревожными и легкими конверсионными симптомами. Терапия доксиламином в течение двух недель позволила купировать инсомнию: уменьшилось время засыпания, снизилось количество ночных пробуждений, редуцировались связанные с инсомнией когнитивные нарушения, рассеянность, астения. Значимых побочных эффектов не наблюдалось.

Ключевые слова: инсомния, острая бессонница, психические расстройства, расстройство адаптации, гипнотики, доксиламина сукцинат

Для цитирования: Романов Д.В., Юзбашян П.Г. Острая инсомния: опыт применения доксиламина. *Медицинский совет.* 2020;(21):267–273. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-267-273.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acute insomnia: experience of treatment with doxylamine

Dmitry V. Romanov^{1,2}, ORCID: 0000-0002-1822-8973, e-mail: newt777@mail.ru

Polina G. Iuzbashian¹, ORCID: 0000-0002-7441-5546, e-mail: astartes@ya.ru

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

² Mental Health Research Center; Mental Health Research Center; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Insomnia is a common clinical condition characterized by difficulty initiating and/or maintaining sleep. According to most epidemiological studies, about a third of adults (30–36%) report at least one symptom of insomnia, such as having difficulty falling asleep or maintaining sleep. Insomnia interferes with the full-fledged social and professional functioning of patients, forcing them to visit doctors more often, take sick leave. While therapeutic approaches are actively developed and discussed in chronic insomnia, acute insomnia due to the transient state and the tendency (in some cases) to spontaneous resolution often remains the subject of underdiagnosis and undertreatment. Antihistamines that are non-addictive and have a narrower side-effect profile and are non-prescription drugs are an alternative in the pharmacological treatment of insomnia, especially secondary and transient insomnia, which is widespread in the population. Donormil (doxylamine succinate) is a blocker of H1-histamine receptors from the ethanolamine group. Donormil (doxylamine succinate) is a blocker of H1-histamine receptors from the ethanolamine group. Doxylamine is successfully used in both psychiatric and general medical practice, including dermatology, allergology, and gynecology. This article presents the clinical observation of a patient with acute insomnia arising in adjustment disorder and was accompanied by anxiety and mild conversion symptoms. Donormil therapy during two weeks allowed to reduce acute insomnia: the time to fall asleep and the number of night awakenings decreased, cognitive impairment, distraction, and asthenia associated with insomnia reduced. No significant side effects were observed.

Keywords: insomnia, acute insomnia, mental disorders, adjustment disorder, hypnotics, doxylamine succinate

For citation: Romanov D.V., Iuzbashian P.G. Acute insomnia: experience of treatment with doxylamine. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(21):267–273. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-267-273.

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

ВВЕДЕНИЕ

Бессонница является распространенным клиническим феноменом, характеризующимся затруднением инициации и/или поддержания сна [1]. Инсомния может вызывать когнитивные, аффективные нарушения и отрицательно влиять на качество жизни [2]. Кроме того, страдающие бессонницей могут жаловаться на раздражительность, сонливость в дневное время, астению и снижение мотивации, а также физическое недомогание [3].

Показатель распространенности бессонницы в населении варьирует в широком диапазоне – от 5 до 50% в зависимости от дефиниции инсомнии, методов оценки, а также набора диагностических критериев [3]. Согласно данным большинства эпидемиологических исследований, около трети взрослых (30–36%) сообщают по крайней мере об одном симптоме бессонницы, например о трудностях засыпания или поддержания сна. Этот показатель падает до 10–15%, если к определению инсомнии добавляются дневные симптомы, например дневная сонливость, т. е. речь идет о синдроме инсомнии [3, 4].

Страдающие бессонницей также часто жалуются на затруднение когнитивных процессов, а именно нарушение памяти, концентрации внимания, увеличение времени реакции [5], что, в свою очередь, мешает их полноценному социальному и профессиональному функционированию, заставляет чаще обращаться к врачам, брать больничные [6]. Соответственно, с бессонницей связаны значительные финансовые затраты, включающие как прямые, так и косвенные потери. При этом наибольшая доля расходов приходится на косвенные, обусловленные снижением профессиональной продуктивности (76,2%) и абсентеизмом (14,8%), тогда как прямые затраты, связанные с непосредственным обращением за медицинской помощью (3,5%), покупкой снотворных (0,3%) или алкоголя (5,2%), часто используемого в качестве гипнотика, составляют лишь около четверти расходов [7].

Согласно международной классификации болезней (МКБ-10), бессонница может быть квалифицирована как неврологическое расстройство – «Нарушения засыпания и поддержания сна (инсомния)» (G47.0) либо иметь функциональную природу – «Бессонница неорганической этиологии» (F51.0), т. е. относится к классу психических расстройств¹. Кроме того, бессонницы традиционно классифицируются на первичные (идиопатические) и вторичные (коморбидные). Считалось, что если при первичной бессоннице причины инсомнии определить не удастся, то вторичная бессонница обусловлена психическими расстройствами, соматическими/неврологическими заболеваниями, употреблением наркотических веществ, психосоциальным стрессом и пр. [8]. Наиболее часто в качестве психических расстройств, сопровождающихся инсомнией, упоминаются депрессии, мании и психотические состояния, соответственно, бессонница трактуется как трансдиагностическая категория [9–11]. Однако круг таких психи-

ческих нарушений значительно шире и включает также невротические расстройства, в т. ч. непродолжительные реактивные состояния, квалифицируемые как острые реакции на стресс (F43.0 в МКБ-10) или расстройства адаптации (F43.2 в МКБ-10). В таких случаях, как правило, речь идет об острых или «транзиторных инсомниях», когда бессонница выступает одним из симптомов провоцированного психосоциальным стрессом состояния.

В настоящее время от дифференциации на первичные и вторичные бессонницы в современных систематиках DSM-5 (APA, 2013)², ICDSD-3³ (AASM, 2014) и МКБ-11 (ВОЗ, 2019) решено отказаться в пользу концепции «инсомнического расстройства» с разделением бессонницы на хроническую (более 3 мес.) и острую (менее 3 мес.) – в МКБ-11 коды 7A00 и 7A01 соответственно [12]. В этой связи при ассоциации психических (и других) расстройств с инсомнией предлагается диагностировать оба состояния как рядом-положенные – коморбидные, а соответственно, кодировать отдельно.

Если при хронических инсомниях лечебные алгоритмы достаточно детально разработаны [13, 14], то при транзиторных инсомниях, часто считающихся «нормальной» реакцией на «повседневный стресс», терапевтические рекомендации менее четкие. Считается, что в большинстве случаев такие острые инсомнии не требуют лекарственной терапии [15]. Как правило, предлагается в качестве первой линии применения психотерапии (прежде всего, когнитивно-поведенческой, доказавшей свою высокую эффективность как при хронических, так и при острых инсомниях [16, 17]), что, однако, зачастую делается без учета доступности этого метода в реальной клинической практике и особенностей актуальной социально-экономической ситуации.

В настоящее время, несмотря на обилие препаратов от бессонницы, наиболее часто используемыми средствами, независимо от типа инсомнии, остаются бензодиазепиновые транквилизаторы и снотворные из группы имидазопиридинов (Z-гипнотики). При этом использование данных препаратов сопряжено с рядом побочных эффектов, проявляющихся как при длительной терапии, так и при краткосрочном применении. Наиболее серьезными из них являются когнитивные и мнестические нарушения, снижение концентрации и внимания («поведенческая токсичность»), а также аддитивный потенциал [18]. Еще одной проблемой является развитие толерантности к снотворным, что заставляет больных вновь обращаться за медицинской помощью и повышать дозы лекарственных средств [19].

Антигистаминные препараты, не вызывающие привыкания и имеющие более узкий профиль побочных эффектов, а также являющиеся безрецептурными средствами или оформляемыми на бланках, идентичных большинству соматотропных препаратов (в РФ в настоящее время 107у), представляют собой альтернативу в фармакологической терапии инсомнии, особенно вторичных и транзиторных

¹ World Health Organization (2004). ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision, 2nd ed. World Health Organization. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42980>.

² American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington; 2013. doi: 10.1176/APPI.BOOKS.9780890425596.

American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Diagnostic and coding manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.

³ ICD-11 International Classification of Diseases and Related Health Problems. 11th ed.; World Health Organization, 2019.

бессонниц, широко распространенных среди населения (при этом необходимо помнить, что антигистаминные препараты в режиме монотерапии не рекомендуются для лечения хронической инсомнии в связи с недоказанной эффективностью [16]). Это согласуется с данными метаанализа, согласно которому безрецептурные антигистаминные препараты следует использовать для лечения транзиторной инсомнии преимущественно у молодых пациентов [20].

Гистамин в центральной нервной системе (ЦНС) играет важную роль в регуляции цикла «сон – бодрствование». Так, показано, что гистамин способствует поддержанию состояния бодрствования за счет выброса в базальных отделах переднего мозга, приводящего к активации коры [21, 22]. В этой связи антагонисты гистаминовых рецепторов 1-го типа (H1), вызывающие седативный эффект, используются в качестве снотворных и являются одними из самых часто применяемых безрецептурных препаратов для коррекции бессонницы [23].

Доксиламина сукцинат – блокатор H1-гистаминовых рецепторов из группы этаноламинов. Изначально препарат использовался как антигистаминное средство в высоких суточных дозах (до 100 мг/сут), что ассоциировалось с такими побочными эффектами, как боль в эпигастрии, диарея, нервозность, раздражительность, сердцебиение, головная боль и головокружение, а более 30% пациентов при применении препарата испытывали дневную сонливость [24, 25]. При этом не было описано токсичности и летальных исходов, поэтому в 60-е гг. прошлого века доксиламина сукцинат начал использоваться как снотворное средство в качестве альтернативы барбитуратам, а в 1978 г. был одобрен FDA в качестве безрецептурного гипнотика.

В настоящее время доксиламина сукцинат широко используется для лечения бессонницы и назначается взрослым и детям старше 15 лет по 7,5–15 мг ($\frac{1}{2}$ –1 таблетка) на прием, за 15 мин до сна (вечером). При необходимости доза может быть увеличена до 30 мг/сут. Продолжительность лечения – от 2 до 5 сут. Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, метаболизируется в печени; максимальная концентрация в плазме крови отмечается через час после приема, период полувыведения составляет 10 ч. Выделяется почками, в незначительном количестве образуются продукты метаболизма, но основная часть доксиламина сукцината (около 60%) выводится в неизменном виде с мочой. Доксиламин проходит гистогематические барьеры (включая ГЭБ) и распределяется по тканям и органам. Возможные ограничения применения связаны с относительно быстрым нарастанием толерантности и потерей седативного эффекта, а также холинергическими свойствами препарата.

Необходимо отметить, что благодаря основному механизму действия, обуславливающему системный антигистаминный (в т. ч. противоаллергический и противозудный) эффект, по мнению некоторых авторов, «наиболее перспективным представляется клиническое применение доксиламина у пациентов с инсомнией, ассоциированной с симптомами аллергии или инфекции верхних дыхательных путей» [26]. Кроме того, доксиламин является единственным снотворным средством, разрешенным

на всем протяжении периода беременности, соответственно, одним из относительно новых показаний является купирование тошноты и рвоты беременных [27, 28].

Эффективность и безопасность доксиламина в отношении собственно бессонницы продемонстрированы в ряде исследований. По данным F. Sjöqvist и L. Lasagna [29], полученным на небольшой выборке (22 пациента с инсомнией), доксиламин обладает выраженными снотворными свойствами в дозах 25 и 50 мг, превосходит плацебо, а по эффективности сопоставим с секobarбиталом в дозе 100 мг при лучшей переносимости. Исследование имело перекрестный дизайн: каждый из препаратов назначался в течение пятидневного курса с последующей (после двухдневного wash-out-периода) сменой на препарат сравнения.

В другом рандомизированном двойном слепом исследовании в трех параллельных группах сравнивалась эффективность и переносимость доксиламина при лечении инсомнии в дозе 15 мг с золпидемом (10 мг) и плацебо (с изучением синдрома отмены). Доксиламин оказался эффективнее плацебо в отношении практически всех симптомов инсомнии (время засыпания, качество и продолжительность сна, частота пробуждений, состояние утром) и не отличался от золпидема в отношении отдельных пунктов и общего балла опросника Шпигеля. Улучшение качества сна после приема доксиламина и золпидема сохранялось после замены этих препаратов на плацебо [30].

В дальнейшем препарат успешно использовался не только в неврологической практике [31–34], но и общемедицинской сети: например, для коррекции нарушений сна у кардиологических больных [35, 36], а также в гинекологической практике [37].

Эффективность доксиламина при инсомниях, ассоциированных с психическими расстройствами пограничного уровня, также продемонстрирована в нескольких публикациях. Так, в исследовании А.Б. Смулевича и соавт. [38] в выборке 47 больных с тревожно-фобическими, депрессивными, астенопатическими и ипохондрическими расстройствами, сопровождавшимися симптомами инсомнии, доксиламин продемонстрировал эффективность при лечении расстройств сна, возникавших в структуре соответствующих синдромов, при которых препарат ускорял засыпание, увеличивал глубину сна, уменьшал количество сновидений (в т. ч. способствовал редукции ночных кошмаров), практически не влияя на количество ночных пробуждений и улучшая качество утреннего пробуждения.

В многоцентровом рандомизированном исследовании доксиламина при кратковременной (острой) инсомнии в структуре острого стрессового расстройства [39, 17] у 55 (91,7%) из 60 пациентов после 7–10 сут. применения доксиламина 15 мг также был продемонстрирован полный или частичный клинический эффект с нормализацией или улучшением субъективных параметров качества сна и дневной активности: индекса тяжести инсомнии, качества сна по Питтсбургской шкале и дневной активности по шкале сонливости Эпворта.

Ниже приводится собственное клиническое наблюдение терапии доксиламином острой инсомнии, ассоциированной с расстройством адаптации (F43.2 по МКБ-10).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больная 34 лет, обратилась с жалобами в декабре 2019 г. Наследственность отягощена алкоголизмом отца.

Родилась от нормально протекавшей беременности и естественных родов в срок. Росла и развивалась в соответствии с возрастной нормой. Формировалась активной, жизнерадостной, энергичной, отличалась приподнятым настроением. С раннего детства легко адаптировалась в новой обстановке, быстро заводила друзей, среди которых была лидером. Отлично училась в школе, при этом успевала заниматься внеучебной деятельностью – принимала участие в концертах и театральных постановках, стеснения перед публичными выступлениями не испытывала. При этом была тревожной, склонной к опасениям за близких, а также мнительной в отношении собственного здоровья.

Менархе с 13 лет, регулярные, безболезненные, однако в предменструальный период испытывала соматическое недомогание (тошноту, спазмы в животе), а также раздражительность, плаксивость.

Первый эпизод психического неблагополучия – в 23 года, после расставания с молодым человеком. Постоянно думала о бывшем возлюбленном, несмотря на нежелание того идти на контакт, предпринимала неоднократные попытки выяснить причины расставания. В течение трех месяцев испытывала подавленность, снижение настроение, была плаксива, замкнулась в себе. Выявлялись отчетливые нарушения сна – подолгу не могла уснуть, прокручивая в голове мысли о сложившейся ситуации, пытаясь разобраться, где допустила ошибки в отношениях с молодым человеком, в течение ночи по несколько раз просыпалась. При пробуждениях отмечала резкий приступ тревоги, который описывала как «выброс в кровь адреналина», учащенное сердцебиение, потливость, а также ощущала на коже затылка, шеи, верхней части груди и плечах «ползание мурашек». Ощущения были кратковременными и проходили через 10–15 мин после окончательного пробуждения. Витальной тоски, апатии не испытывала, несмотря на психическое неблагополучие, продолжала учиться, отвлекаясь от болезненных переживаний на занятия и общение с друзьями. За медицинской помощью не обращалась, реактивное состояние обошлось самостоятельно, по характеру не менялась.

После окончания школы получила два высших образования (в области управления кадрами и психолого-педагогическое). В течение последующих 13 лет работала в отделе кадров крупного аэропорта, дослужилась до должности начальника отдела. На работе характеризовалась как ответственная, внимательная к деталям, тревожилась за результаты своей работы. Хорошо ладилась с подчиненными и начальством, крупных конфликтов за время работы не возникало.

В 31 год вышла замуж, отношения с супругом складывались ровные, в семье была лидером, командовала покладистым и сдержанным мужем. По обоюдному согласию планировала завести ребенка. В течение полутора лет беременность не наступала, в связи с чем испытывала тревогу, посещала разнообразных специалистов, обследовалась. По совету своего лечащего врача-гинеколога

уволилась с работы, чтобы избежать связанного с профессиональной деятельностью стресса.

В 33 года – первая беременность, протекавшая физиологически. Однако во втором триместре, получив от врача предупреждение об избыточном весе и вероятности развития гестационного сахарного диабета, начала испытывать тревогу за здоровье, старалась соблюдать режим питания и физической активности, изучала доступную литературу по этой теме. Купила собственный глюкометр, которым ежедневно измеряла уровень сахара самостоятельно; если цифры слегка отличались от обычных, испытывала обострение тревоги, плакала. Многократно без объективных причин обращалась за медицинской помощью в попытках справиться с тревогой о своем здоровье и о здоровье ребенка. Роды физиологические, на 39-й нед. беременности, протекали без осложнений. Тревога о здоровье, собственном и ребенка, в связи с мыслями о диабете обошлась в течение 6 мес. сразу после родов.

Настроение после родов не снижалось. В течение полутора года справлялась с уходом за ребенком. Была тревожной матерью. Просыпаясь ночью, проверяла, дышит ли он, несколько раз при небольшом подъеме температуры вызывала скорую помощь. Через 6 мес. после родов узнала, что ребенку требуется небольшая плановая операция. Отметила резкое ухудшение психического состояния – снизилось настроение, появилась плаксивость, тревога за исход операции, нарушился сон по типу трудностей засыпания, по нескольку часов лежала без сна. Ночной сон был прерывистым, просыпалась до 10 раз за ночь, снились кошмары, тематически связанные с болезнью ребенка. В течение дня отмечала постоянную сонливость, повышенную утомляемость, трудности концентрации, забывчивость, с трудом давалось выполнение простых бытовых обязанностей.

Несмотря на успешно проведенную операцию, в течение следующего месяца сохранялись нарушения сна, продолжала испытывать тревогу, опасалась послеоперационных осложнений, боялась, что забыла сделать что-то важное, связанное с уходом за ребенком, ближе к вечеру тревога усиливалась, опасалась, что не сможет уснуть и на следующий день будет не в состоянии как следует ухаживать за ребенком. К тревожным и инсомническим феноменам присоединилось жжение на коже верхней части тела, ощущение «ползания мурашек», которое вначале отмечалось только в моменты пробуждения (как утром, так и в ночное время), а затем и в течение всего дня. В этой связи вновь начала испытывать тревогу о собственном здоровье, актуализировались опасения заболеть диабетом. Обращалась к эндокринологу, дерматологу, аллергологу, неврологу, исключившим обусловленность жалоб соответствующей патологией. В таком состоянии через месяц после операции обратилась к психотерапевту за амбулаторной помощью.

Заключение эндокринолога. Ожирение. Нарушение толерантности к глюкозе.

Заключение невролога. Знаков очагового поражения головного мозга, признаков периферической полинейропатии не выявлено.

Заключение дерматолога. Дерматологической патологии не выявлено.

Заключение аллерголога. Панель аллерготестов – на распространенные аллергены реакция негативная.

Электрокардиограмма – синусовый ритм, ЧСС 87 в минуту. Горизонтальное положение ЭОС. Нарушение проведения по правой ножке пучка Гиса.

Электроэнцефалограмма – в картине ЭЭГ на первый план выходят умеренно выраженные признаки повышенной возбудимости стволовых структур головного мозга. Признаков снижения порога судорожной готовности не выявлено.

Биохимический анализ крови: АЛТ 19 е/л (0–41), АСТ 19 е/л (0–35), билирубин 8,3 мкм/л (2–20,5), мочевины 2,8 (3–9,2), альбумины 42,2 г/л (35–52), глюкоза 5,9 ммоль/л (4,1–5,9), холестерин 4,5 ммоль/л (3,9–5,2), общий белок 67 г/л (66–88).

Липидный профиль: ЛПНП-холестерин 3,41 (1,48–4,12 ммоль/л), ЛПВП-холестерин 1,31 (0,86–2,05 ммоль/л).

Общий анализ крови: лейкоциты 6,5, эритроциты 4,55, гемоглобин 142, гематокрит 0,382, среднее содержание гемоглобина в эритроците 84,0, средняя концентрация гемоглобина в эритроците 372, тромбоциты 324, нейтрофилы п/я 2, с/я 74, эозинофилы 1, базофилы 0, лимфоциты 17, моноциты 5, СОЭ 18.

Общий анализ мочи от 27.02.2018 г.: удельный вес – 1015, реакция – 6,0, белок – 0,061 (до 0,1 г/л), сахар, ацетон – не обнаружены.

Гормональное исследование: Т4 свободный – 13,4 пмоль/л (9–19,1), ТТГ – 1,07 (0,4–4), Т3 свободный – 4,6 (2,63–5,7), Т4 общий – 88,11 (62–150), Т3 общий – 1,63 (0,89–2,4), пролактин – 372,0 (109–557 ММЕ/л).

Психометрическая оценка. По госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) пациентка набрала 14 и 5 баллов соответственно (пороговые значения для позитивного скрининга на тревогу и депрессию – по 7 баллов). Согласно структурированному интервью на расстройства личности SCID-II зафиксировано превышение порога (более 5 баллов) для гистрионного (8 баллов) расстройства и порога (более 4 баллов) для обсессивно-компульсивного (6 баллов) расстройства личности. По опроснику Леонгарда – Шмишека в профиле личностной акцентуации выявлены пики (более 12 баллов) по подшкалам демонстративного, гипертимного и тревожного типов.

Пациентке был поставлен диагноз «расстройство адаптации (приспособительных реакций)» – F43.2 по МКБ-10. Проведена психообразовательная беседа, направленная на коррекцию тревожных опасений. Психотерапевтическое лечение ограничивалось доксиламином сукцинатом в дозе 15 мг на ночь. Терапию переносила хорошо (стартовая доза 7,5 мг с повышением через 3 дня до 15 мг). На фоне лечения в течение двух недель нормализовался сон, сократилось время засыпания и количество ночных пробуждений. Снизился уровень тревоги (суммарный балл HADS = 5), включая тревогу ожидания трудностей засыпания. Также дезактуализировались опасения за ребенка, несмотря на продолжение реабилитационного периода после операции с регулярным выполнением соответствующих процедур. Восстановились когнитивные функции и внимание, редуцировалась конверсионная симптоматика – патологические кожные ощущения.

ОБСУЖДЕНИЕ

На момент осмотра состояние пациентки квалифицировано как соматизированная тревожная реакция в пределах ресурсов личности [40] по типу расстройства адаптации. В пользу такого диагноза говорит соответствие критериям расстройства приспособительных реакций (F43.2 в МКБ-10, 309.9 в DSM-5): развитие состояния после «некатастрофического стрессового события» в непосредственной связи с психотравмирующим воздействием, содержанием которого определяется идеаторный комплекс реакции при отсутствии признаков других психических расстройств (аффективной патологии F3, расстройств шизофренического спектра F2, других нарушений невротического уровня F4 и пр.); выраженность дистресса, превышающая ожидаемую с учетом этнокультуральных и социальных особенностей индивида, приводящая к дезадаптации и нарушению функционирования; редукция симптоматики по мере дезактуализации психотравмирующей ситуации.

В пользу данного диагноза указывает также тот факт, что в анамнезе пациентки наблюдались клинически сходные реактивные состояния (первое – в 23 года по типу тревожно-депрессивной реакции вследствие расставания с молодым человеком, второе – в 33 года во время беременности по типу тревожно-ипохондрической реакции). Для клинической структуры всех трех реакций, включая актуальную, характерны клишированные соматизированные симптомы – инсомния с трудностями засыпания и частыми ночными пробуждениями, а также конверсионная симптоматика – ощущения «ползания мурашек» и жжения на поверхности кожи при отсутствии объективной дерматологической, аллергической либо неврологической патологии. Последние оказались релевантными клиническими мишенями для препарата доксиламин, обладающего снотворным и противоаллергическим эффектами. Собственно тревожный содержательный комплекс реактивного состояния редуцировался по мере дезактуализации психотравмирующей ситуации.

В представленном наблюдении расстройство адаптации с инсомнией возникло у личности кластера В – гипертимной (оживленной) гистрионной личности – *vivacious histrionic* по T. Millon [41, 42] с тревожной и ипохондрической акцентуациями, ассоциированными с соответствующим модусом реагирования. Анамнез жизни позволяет выделить черты, свойственные указанной патохарактерологической структуре, что подтверждается данными психометрического обследования с применением шкал SCID-II и опросника Леонгарда – Шмишека.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренное клиническое наблюдение подтверждает данные об эффективности, безопасности и хорошей переносимости доксиламина. Представленная динамика и соответствующий ответ на терапию острой инсомнии согласуется с современными концепциями бессонницы [16, 17]. Согласно последним, преимущественно базирующимся на модели A.J. Spielman et al. [43], в развитии инсомнии играют роль факторы predisпозиции (генетические, а

также личностные особенности – реактивная лабильность, невротизм, перфекционизм и пр.), преципитирующие (триггерные стрессовые воздействия, способные вызывать острую инсомнию) и фиксирующие (дезадаптивные копинговые стратегии поведения, ассоциированные со сном, способствующие переходу острой инсомнии в хроническую; тревога ожидания инсомнии и пр.). Таким образом, адекватная терапия острой инсомнии с учетом личностных особенностей может рассматриваться в качестве одного из факторов, способствующих профилактике трансформации

состояния в хроническую бессоницу, т. е. в клинически завершённое инсомническое расстройство (DSM-5, МКБ-11). Необходимо большее количество исследований, в которых анализировалась бы эффективность доксиламина у пациентов с острой бессонницей и пограничными психическими нарушениями (включая особенности конституциональной предрасположенности, как в данном наблюдении).

Поступила / Received 16.10.2020

Поступила после рецензирования / Revised 04.11.2020

Принята в печать / Accepted 05.12.2020

Список литературы

- Summers M.O., Crisostomo M.I., Stepanski E.J. Recent developments in the classification, evaluation, and treatment of insomnia. *Chest*. 2006;130(1):276–286. doi: 10.1378/chest.130.1.276.
- Wickwire E.M., Shaya F.T., Scharf S.M. Health economics of insomnia treatments: The return on investment for a good night's sleep. *Sleep Med Rev*. 2016;30:72–82. doi: 10.1016/j.smrv.2015.11.004.
- Morin C.M., Jarrin D.C. Epidemiology of insomnia: prevalence, course, risk factors, and public health burden. *Sleep Med Clin*. 2013;8(3):281–297. doi: 10.1016/j.jsmc.2013.05.002.
- Ohayon M.M. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev*. 2002;6(2):97–111. doi: 10.1053/smrv.2002.0186.
- Roth T., Ancoli-Israel S. Daytime consequences and correlates of insomnia in the United States: results of the 1991 National Sleep Foundation Survey II. *Sleep*. 1999;22(2 Suppl.):354–358. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10394607>.
- Kuppermann M., Lubeck D.P., Mazonson P.D., Patrick D.L., Stewart A.L., Buesching D.P., Fifer S.K. Sleep problems and their correlates in a working population. *J Gen Int Med*. 1995;10(1):25–32. doi: 10.1007/bf02599573.
- Daley M., Morin C.M., LeBlanc M., Grégoire J.P., Savard J. The economic burden of insomnia: direct and indirect costs for individuals with insomnia syndrome, insomnia symptoms, and good sleepers. *Sleep*. 2009;32(1):55–64. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2625324>.
- Katz D.A., McHorney C.A. The relationship between insomnia and health related quality of life in patients with chronic illness. *J Fam Pract*. 2002;51(3):229–235. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11978235>.
- Dolsen M.R., Asarnow L.D., Harvey A.G. Insomnia as a transdiagnostic process in psychiatric disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2014;16(9):471. doi: 10.1007/s11920-014-0471-y.
- Baglioni C., Nanovski S., Regen W., Spiegelhalter K., Feige B., Nissen C. et al. Sleep and mental disorders: a meta-analysis of polysomnographic research. *Psychol Bull*. 2016;142(9):969–990. doi: 10.1037/bul0000053.
- Волев Б.А., Петелин Д.С., Полуэктов М.Г. Современные представления об инсомнии при психических расстройствах (клинические аспекты). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(4–2):63–68. doi: 10.17116/jnevro201911904263.
- Sateia M.J. International Classification of Sleep Disorders – Third Edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014;146(5):1387–1394. doi: 10.1378/chest.14-0970.
- Riemann D., Baglioni C., Bassetti C., Bjorvatn B., Dolenc Groselj L., Ellis J.G. et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017;26(6):675–700. doi: 10.1111/jsr.12594.
- Sateia M.J., Buysse D.J., Krystal A.D., Neubauer D.N., Heald J.L. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(2):307–349. doi: 10.5664/jcsm.6470.
- Ellis J.G., Perlis M.L., Neale L.F., Espie C.A., Bastien C.H. The natural history of insomnia: focus on prevalence and incidence of acute insomnia. *J Psychiatr Res*. 2012;46(10):1278–1285. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.07.001.
- Ellis J.G., Cushing T., Germain A. Treating acute insomnia: a randomized controlled trial of a "single-shot" of cognitive behavioural therapy for insomnia. *Sleep*. 2015;38(6):971–978. doi: 10.5665/sleep.4752.
- Мельников А.Ю. Острая инсомния: естественное течение и возможности коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(4–2):28–35. doi: 10.17116/jnevro201911904228.
- Crowe S.F., Stranks E.K. The Residual Medium and Long-term Cognitive Effects of Benzodiazepine Use: An Updated Meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2018;33(7):901–911. doi: 10.1093/arclin/acx120.
- Soldatos C.R., Dikeos D.G., Whitehead A. Tolerance and rebound insomnia with rapidly eliminated hypnotics: a meta-analysis of sleep laboratory studies. *Int Clin Psychopharmacol*. 1999;14(5):287–303. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10529072>.
- Vande Griend J.P., Anderson S.L. Histamine-1 receptor antagonism for treatment of insomnia. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2012;52(6):e210–e219. doi: 10.1331/japha.2012.12051.
- Ramesh V., Thakkar M.M., Stokes R.E., Basheer R., McCarty R.W. Wakefulness-inducing effects of histamine in the basal forebrain of freely moving rats. *Behav Brain Res*. 2004;152(2):271–278. doi: 10.1016/j.bbr.2003.10.031.
- Zant J.C., Rozov S., Wigren H.K., Panula P., Porkka-Heiskanen T. Histamine release in the basal forebrain mediates cortical activation through cholinergic neurons. *J Neurosci*. 2012;32(38):13244–13254. doi: 10.1523/jneurosci.5933-11.2012.
- Stahl S.M. *Stahl's essential psychopharmacology*. 4th ed. Cambridge; 2013. 628 p. Available at: <https://www.cambridge.org/9781107025981>.
- Brown E.A., Weiss L.R., Maher J.P. The clinical evaluation of a new histamine antagonist, decapryn. *Ann Allergy*. 1948;6(1):1–6. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18910150>.
- Wolfroth R., Liacopoulos P. Clinical and therapeutic study of doxylamine succinate, a new synthetic antihistamine. *Gaz Med Fr*. 1959;66:1733–1736. (In French). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13845742>.
- Стрыгин К.Н., Полуэктов М.Г. Инсомния. *Медицинский совет*. 2017;15(5):52–58. doi: 10.21518/2079-701X-2017-05-58.
- Jewell D., Young G. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;1:CD000145. doi: 10.1002/14651858.cd000145.
- Persaud N., Chin J., Walker M. Should doxylamine-pyridoxine be used for nausea and vomiting of pregnancy? *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36(4):343–348. doi: 10.1016/s1701-2163(15)30611-3.
- Sjogvist F., Lasagna L. The hypnotic efficacy of doxylamine. *Clin Pharmacol Ther*. 1967;8(1):48–54. doi: 10.1002/cpt196781part148.
- Schadeck S.B., Chelly M. Comparative efficacy of doxylamine and zolpidem for the treatment of common insomnia. *Sep Hop Paris*. 1996;72(13–14):428–439.
- Вейн А.М. Отчет об исследовании Донормила у больных инсомнией. М.: Центр сомнологических исследований; 1997.
- Левин Я.И. Доксиламин (Донормил) в лечении инсомнии. *РМЖ*. 2006;9(7):704. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Doksilamin_Donormil_v_lechenii_insomnii.
- Смирнов А.А., Густов А.В., Желтова О.Ю. Эффективность применения дономрила в лечении инсомний у больных дисциркуляторной энцефалопатией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006;3(5):56–57. Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=143391>.
- Левин Я.И. Сон, инсомния, доксиламин (Донормил). *РМЖ*. 2007;10(8):850–855. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Son_insomniya_doksilamin_Donormil.
- Артюхова М.Г., Шанаева И.А. Структура и особенности лечения нарушений сна у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. *РМЖ*. 2010;26(15):1573. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Struktura_i_osobennosti_lecheniya_narusheniy_sna_u_bolnyh_serdechnososudistykh_zabolevaniyami.
- Садовникова И.И. Проблема инсомнии в практике кардиолога. *РМЖ*. 2006;10(7):770. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Problema_insomnii_v_praktike_kardiologa.
- Бурчкова Д.И. Доксиламин и мелатонин в коррекции нарушений сна в гинекологической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(4–2):67–72. doi: 10.17116/jnevro20181184267.
- Смулевич А.Б., Железнова М.В., Павлова Л.К. Применение препарата «Донормил» при лечении нарушений сна средней и легкой степени выраженности в практике психиатра. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2006;1(1):12–17. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_psikhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/psikhiatriya_i_psikhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina-01-2006/primenenie_preparata_quot_donormil_quot_pri_lechenii_narusheniy_sna_sredney_i_legkoy_stepeni_vyrazhenosti.
- Мельников А.Ю., Лаврик С.В., Бикбулатова Л.Ф., Рагинен И.Г., Иванова Я.А., Захаров А.В. Эффективность препарата реслип (доксиламин) при острой инсомнии: многоцентровое открытое сравнительное рандомизированное исследование. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(4–2):56–59. doi: 10.17116/jnevro20171174256-59.
- Фелинская Н.И. *Реактивные состояния в судебно-психиатрической клинике*. М.; 1968. 292 с.
- Смулевич А.Б. *Расстройства личности. Траектория в пространстве психической и соматической патологии*. М.: Медицинское информационное агентство; 2012. 336 с.
- Milton T., Davis R.O. *Disorders of personality: DSM-IV and Beyond*. John Wiley & Sons; 1996.
- Spielman A.J., Caruso L.S., Glovinsky P.B. A behavioural perspective on insomnia treatment. *Psychiatr Clin North Am*. 1987;10(4):541–553. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3332317>.

References

- Summers M.O., Crisostomo M.I., Stepanski E.J. Recent developments in the classification, evaluation, and treatment of insomnia. *Chest*. 2006;130(1):276–286. doi: 10.1378/chest.130.1.276.
- Wickwire E.M., Shaya F.T., Scharf S.M. Health economics of insomnia treatments: The return on investment for a good night's sleep. *Sleep Med Rev*. 2016;30:72–82. doi: 10.1016/j.smrv.2015.11.004.
- Morin C.M., Jarrin D.C. Epidemiology of insomnia: prevalence, course, risk factors, and public health burden. *Sleep Med Clin*. 2013;8(3):281–297. doi: 10.1016/j.jsmc.2013.05.002.
- Ohayon M.M. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev*. 2002;6(2):97–111. doi: 10.1053/smr.2002.0186.
- Roth T., Ancoli-Israel S. Daytime consequences and correlates of insomnia in the United States: results of the 1991 National Sleep Foundation Survey II. *Sleep*. 1999;22(2 Suppl):354–358. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10394607>.
- Kuppermann M., Lubeck D.P., Mazonson P.D., Patrick D.L., Stewart A.L., Buesching D.P., Fifer S.K. Sleep problems and their correlates in a working population. *J Gen Int Med*. 1995;10(1):25–32. doi: 10.1007/bf02599573.
- Daley D., Morin C.M., LeBlanc M., Grégoire J.P., Savard J. The economic burden of insomnia: direct and indirect costs for individuals with insomnia syndrome, insomnia symptoms, and good sleepers. *Sleep*. 2009;32(1):55–64. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2625324>.
- Katz D.A., McHorney C.A. The relationship between insomnia and health related quality of life in patients with chronic illness. *J Fam Pract*. 2002;51(3):229–235. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11978233>.
- Dolsen M.R., Asarnow L.D., Harvey A.G. Insomnia as a transdiagnostic process in psychiatric disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2014;16(9):471. doi: 10.1007/s11920-014-0471-y.
- Baglioni C., Nanovski S., Regen W., Spiegelhalter K., Feige B., Nissen C. et al. Sleep and mental disorders: a meta-analysis of polysomnographic research. *Psychol Bull*. 2016;142(9):969–990. doi: 10.1037/bul0000053.
- Volel B.A., Petelin D.S., Poluektov M.G. Modern concepts about insomnia in mental disorders: clinical aspects. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(4-2):63–68. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro201911904263.
- Sateia M.J. International Classification of Sleep Disorders – Third Edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014;146(5):1387–1394. doi: 10.1378/chest.14-0970.
- Riemann D., Baglioni C., Bassetti C., Bjorvatn B., Dolenc Groselj L., Ellis J.G. et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017;26(6):675–700. doi: 10.1111/jsr.12594.
- Sateia M.J., Buysse D.J., Krystal A.D., Neubauer D.N., Heald J.L. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(2):307–349. doi: 10.5664/jcsm.6470.
- Ellis J.G., Perlis M.L., Neale L.F., Espie C.A., Bastien C.H. The natural history of insomnia: focus on prevalence and incidence of acute insomnia. *J Psychiatr Res*. 2012;46(10):1278–1285. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.07.001.
- Ellis J.G., Cushing T., Germain A. Treating acute insomnia: a randomized controlled trial of a "single-shot" of cognitive behavioural therapy for insomnia. *Sleep*. 2015;38(6):971–978. doi: 10.5665/sleep.4752.
- Melnikov A.Y. Acute insomnia: natural course and correction modalities. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(4-2):28–35. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro201911904228.
- Crowe S.F., Stranks E.K. The Residual Medium and Long-term Cognitive Effects of Benzodiazepine Use: An Updated Meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2018;33(7):901–911. doi: 10.1093/arclin/acx120.
- Soldatos C.R., Dikeos D.G., Whitehead A. Tolerance and rebound insomnia with rapidly eliminated hypnotics: a meta-analysis of sleep laboratory studies. *Int Clin Psychopharmacol*. 1999;14(5):287–303. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10529072>.
- Vande Griend J.P., Anderson S.L. Histamine-1 receptor antagonism for treatment of insomnia. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2012;52(6):e210–e219. doi: 10.1331/japha.2012.12051.
- Ramesh V., Thakkar M.M., Strecker R.E., Basheer R., McCarty R.W. Wakefulness-inducing effects of histamine in the basal forebrain of freely moving rats. *Behav Brain Res*. 2004;152(2):271–278. doi: 10.1016/j.bbr.2003.10.031.
- Zant J.C., Rozov S., Wiggen H.K., Panula P., Porkka-Heiskanen T. Histamine release in the basal forebrain mediates cortical activation through cholinergic neurons. *J Neurosci*. 2012;32(38):13244–13254. doi: 10.1523/jneurosci.5933-11.2012.
- Stahl S.M. *Stahl's essential psychopharmacology*. 4th ed. Cambridge; 2015. 628 p. Available at: <https://www.cambridge.org/9781107025981>.
- Brown E.A., Weiss L.R., Maher J.P. The clinical evaluation of a new histamine antagonist, decapryl. *Ann Allergy*. 1948;6(1):1–6. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18910150>.
- Wolfmeyer R., Liacopoulos P. Clinical and therapeutic study of doxylamine succinate, a new synthetic antihistamine. *Gaz Med Fr*. 1959;66:1733–1736. (In French). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13845742>.
- Strygin K.N., Poluektov M.G. Insomnia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(15)52–58. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-52-58.
- Jewell D., Young G. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1):CD000145. doi: 10.1002/14651858.cd000145.
- Persaud N., Chin J., Walker M. Should doxylamine-pyridoxine be used for nausea and vomiting of pregnancy? *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36(4):343–348. doi: 10.1016/s1701-2163(15)30611-3.
- Sjoqvist F., Lasagna L. The hypnotic efficacy of doxylamine. *Clin Pharmacol Ther*. 1967;8(1):48–54. doi: 10.1002/cpt.196781part148.
- Schadeck S.B., Chelly M. Comparative efficacy of doxylamine and zolpidem for the treatment of common insomnia. *Sep Hop Paris*. 1996;72(13–14):428–439.
- Veyn A.I. *Donormil study report in patients with insomnia*. Moscow: Center on Sleep Disorders Research; 1997. (In Russ.)
- Levin Ya.I. Donormil in the therapy of insomnia. *RMZh = RMI*. 2005;(9):704. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Doksilamin_Donormil_v_lechenii_insomnii.
- Smirnov A.A., Gustov A.V., Zheltova O. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2006;106(3):56–57. (In Russ.) Available at: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=143391>.
- Levin Ya.I. Sleep, insomnia, doksilamin (Donormil). *RMZh = RMI*. 2007;(10):850–855. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Son_insomniya_doksilamin_Donormil.
- Artyuhova M.G., Shanaeva I.A. The structure and characteristics of the treatment of sleep disorders in patients with cardiovascular diseases. *RMZh = RMI*. 2010;(26):1573. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Struktura_i_osobennosti_lecheniya_naruseniy_sna_u_bolnyh_serdechnosodistymi_zabolevaniyami.
- Sadovnikova I.I. The problem of insomnia in the practice of a cardiologist. *RMZh = RMI*. 2006;(10):770. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Problema_insomnii_v_praktike_kardiologa.
- Burchakov D.I. Doxylamine and melatonin in treatment of sleep disruption in gynecological practice. *Zhurnal Nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(4–2):67–72. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20181184267.
- Smulevich A.B., Zhelezova M.V., Pavlova L.K. The use of the Donormil in the treatment of sleep disorders of moderate and mild severity in the practice of a psychiatrist; Psychiatry and psychopharmacotherapy. *Psikiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2006;(1):12–17. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/psikiatriya_i_psikhofarmakoterapiya_im_p_b_gannushkina/psikiatriya_i_psikhofarmakoterapiya_im_p_b_gannushkina-01-2006/primenenie_preparata_quot_donormil_quot_pri_lechenii_naruseniy_sna_sredney_i_legkoy_stepeni_vyrazhe.
- Melnikov A.Y., Lavrik S.Yu., Bikbulatova L.F., Raginene I.G., Ivanova Ya.A., Zakharov A.V. Effectiveness of reslip (doxylamine) in short-term insomnia: multicenter comparative randomized study. *Zhurnal Nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(4-2):56–59. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20171174256-59.
- Felinskaya N.I. *Reactive states in a forensic psychiatric clinic*. Moscow; 1968. 292 p. (In Russ.)
- Smulevich A.B. *Personality disorders. Path in the space of mental and somatic pathology*. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 2012. 336 p. (In Russ.)
- Milton T., Davis R.O. *Disorders of personality: DSM-IV and Beyond*. John Wiley & Sons; 1996.
- Spielman A.J., Caruso L.S., Glovinsky P.B. A behavioural perspective on insomnia treatment. *Psychiatr Clin North Am*. 1987;10(4):541–553. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3332317>.

Информация об авторах:

Романов Дмитрий Владимирович, д.м.н., профессор кафедры психиатрии и психосоматики Института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ведущий научный сотрудник отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств, Научный центр психического здоровья; 115230, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34; Author ID: 189414; e-mail: newt777@mail.ru

Юзбашян Полина Георгиевна, ассистент кафедры психиатрии и психосоматики, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: astartes@ya.ru

Information about the authors:

Dmitry V. Romanov, Doct. Med. Sci., Professor of Department of Psychiatry and Psychosomatics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; leading research fellow of the Department of Boundary Mental Conditions and Psychosomatic Disorders; Mental Health Research Center; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: newt777@mail.ru

Polina G. Iuzbashian, Research Assistant of Department of Psychiatry and Psychosomatics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: astartes@ya.ru

Характеристика больных псориазическим артритом, получающих лечение устекинумабом. Данные реальной клинической практики

Ю.Л. Корсакова✉, ORCID: 0000-0001-5968-2403, e-mail: yulkorsakova@bk.ru

Е.Ю. Логинова, ORCID: 0000-0001-6875-4552, e-mail: eyloginova@mail.ru

Е.Е. Губарь, ORCID: 0000-0001-5015-7143, e-mail: gubarelena@yandex.ru

Т.В. Коротаева, e-mail: tatianakorotaeva@gmail.com

Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а

Резюме

Введение. Псориазический артрит (ПсА) – хроническое иммуновоспалительное заболевание, характеризующееся вовлечением в воспалительный процесс кожи, ногтей, суставов, позвоночника и энтезисов. Ингибитор ИЛ-12/ИЛ-23 устекинумаб (УСТ) находит все более широкое применение при псориазе (Пс) и ПсА.

Цель исследования. Провести анализ пациентов с ПсА, находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, которым был назначен УСТ в течение 2018–2020 гг.

Материал и методы. УСТ был назначен 17 больным ПсА (9 женщин и 8 мужчин), средний возраст которых $46,4 \pm 11,3$ года. Длительность течения ПсА – $11 \pm 10,5$ года. Пациентам проводилось клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, определялись BSA, индексы PASI, DAPSA, BASDAI.

Результаты. У пациентов наблюдался преимущественно распространенный Пс (BSA $18,2 \pm 15,9\%$). У 94,1% больных был эрозивный артрит, у 100% больных выявлен сакроилеит. Активность ПсА была высокой (DAPSA = $44,9 \pm 20,9$, BASDAI = $6,2 \pm 1,5$). У 94% больных имелись два и более сопутствующих заболевания. У 82,4% пациентов наблюдались заболевания системы кровообращения, у 29,5% – печени, у 47% – желудочно-кишечного тракта, у 17,6% – эндокринной системы, у 23,5% больных был вирусный гепатит С, у 17,6% – латентная туберкулезная инфекция, 11,2% перенесли операции на суставах.

Приведенный в статье клинический пример демонстрирует хорошую переносимость УСТ у больной ПсА с рядом сопутствующих заболеваний и возможность увеличить дозу УСТ с 45 до 90 мг при неэффективности терапии.

Выводы. УСТ характеризуется хорошим профилем безопасности, его назначение возможно больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирением, различными инфекциями, включая латентный туберкулез и др.

Ключевые слова: псориаз, псориазический артрит, устекинумаб, сопутствующие заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, инфекции

Для цитирования: Корсакова Ю.Л., Логинова Е.Ю., Губарь Е.Е., Коротаева Т.В. Характеристика больных псориазическим артритом, получающих лечение устекинумабом. Данные реальной клинической практики. *Медицинский совет.* 2020;(21):274–283. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-274-283.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Characteristics of patients with psoriatic arthritis treated with ustekinumab. Evidence from real-life clinical practice

Yulia L. Korsakova✉, ORCID: 0000-0001-5968-2403, e-mail: yulkorsakova@bk.ru

Elena Yu. Loginova, ORCID: 0000-0001-6875-4552, e-mail: eyloginova@mail.ru

Elena E. Gubar, ORCID: 0000-0001-5015-7143, e-mail: gubarelena@yandex.ru

Tatiana V. Korotaeva, e-mail: tatianakorotaeva@gmail.com

Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Introduction. Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic immunoinflammatory disease characterised by involvement of the skin, nail plates, joints, spine and entheses in the inflammatory process. The IL-12/IL-23 inhibitor ustekinumab (UST) is increasingly being used in psoriasis (Ps) and PsA.

Aim of the study. To analyze patients with PsA who were under inpatient treatment in the V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology and Radiology and who were prescribed UST during the period from 2018 to 2020.

Material and methods. UST was administered to 17 patients with PsA (9 women and 8 men), mean age was 46.4 ± 11.3 years. Duration of PsA course was 11 ± 10.5 years. Patients underwent clinical, laboratory and instrumental examination, BSA and PASI, DAPSA and BASDAI indices were determined.

Results. Patients predominantly had widespread Ps (BSA $18.2 \pm 15.9\%$). Erosive arthritis was present in 94.1% of patients, and sacroiliitis was detected in 100% of patients. PsA activity was high (DAPSA = 44.9 ± 20.9 , BASDAI = 6.2 ± 1.5).

94% of patients had two or more comorbidities. Circulatory system diseases were observed in 82.4% of patients, liver diseases in 29.5%, gastrointestinal diseases in 47%, endocrine system diseases in 17.6%, viral hepatitis C in 23.5%, latent tuberculosis infection in 17.6%, and joint surgery was performed in 11.2% of patients.

The clinical example presented in the article demonstrates good tolerability of UST in a patient with PsA with a number of comorbidities and the possibility to increase the dose of UST from 45 to 90 mg in case of ineffective therapy.

Conclusions. The safety profile of UST is good, and it can be administered to patients with cardiovascular diseases, obesity, various infections, including latent tuberculosis, etc.

Keywords: psoriasis, psoriatic arthritis, ustekinumab, comorbidities, cardiovascular diseases, infections

For citation: Korsakova Yu.L., Loginova E.Yu., Gubar E.E., Korotaeva T.V. Characteristics of patients with psoriatic arthritis treated with ustekinumab. Evidence from real-life clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):274–283. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-274-283.

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

ВВЕДЕНИЕ

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое иммуно-воспалительное заболевание, характеризующееся вовлечением в воспалительный процесс кожи, ногтевых пластин, суставов, позвоночника и энтезисов, относится к группе серонегативных спондилоартритов. Распространенность ПсА в развитых странах составляет 0,06–0,25% [1, 2], распространенность в Российской Федерации – 0,37% [3]. При ПсА хронический воспалительный процесс поражает не только опорно-двигательный аппарат, кожу и ногти, но и желудочно-кишечный тракт и орган зрения (иридоциклит, увеит) [4].

Псориаз (Пс) – распространенное иммуноопосредованное хроническое воспалительное заболевание кожи, которое характеризуется нарушением пролиферации и дифференцировки кератиноцитов и воспалением кожи с участием как врожденной, так и адаптивной иммунной системы, в первую очередь за счет Т-клеток.

В патогенезе Пс и ПсА ведущая роль отводится Т-клеткам, продуцирующим высокие уровни интерлейкина 17 (ИЛ-17) в ответ на гиперпродукцию ИЛ-23. Центральная роль оси ИЛ-23/ИЛ-17А в патофизиологии при Пс и ПсА подтверждена эффективностью моноклональных антител. Эффект антагонистов фактора некроза опухоли α (ФНО), вероятно, проявляется косвенно, поскольку ФНО является предшествующим индуктором ИЛ-23 и действует синергетически с ИЛ-17, увеличивая активацию многих провоспалительных генов [5].

Больные ПсА и Пс часто страдают от нарушения социальной и профессиональной адаптации, а также от сердечно-сосудистых, метаболических и психиатрических коморбидных заболеваний [6]. Как следствие, у этих пациентов наблюдается значительное снижение качества жизни, связанного со здоровьем [7], а также значительное снижение производительности труда [8].

ПсА поражает людей любого возраста, расы, пола с одинаковой частотой. При ПсА и Пс отмечается повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, метаболических нарушений (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, стенокардия, инфаркт миокарда, сахарный диабет 2-го типа, ожирение) [9–12].

В настоящее время хронический воспалительный процесс при Пс и ПсА рассматривается в качестве факто-

ра, влияющего на развитие кардиоваскулярных заболеваний, ожирение [13]. ФНО и другие медиаторы воспаления [14] способствуют поддержанию состояния хронического системного воспаления, что приводит к развитию инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции и сердечно-сосудистых заболеваний [15] вместе с увеличением количества сопутствующих заболеваний, в том числе метаболического синдрома (ожирение, гипертензия, дислипидемия и диабет), хронических заболеваний почек, желудочно-кишечных заболеваний, расстройства настроения (депрессия и тревожность) и онкологических заболеваний [16, 17]. О том, что ожирение связано с хроническим воспалением, свидетельствуют исследования, которые показывают значительное повышение уровня многих цитокинов, в том числе ИЛ-17 и ИЛ-23, в плазме у женщин с ожирением по сравнению с худощавыми людьми [18]. Кроме того, эпидемиологические исследования также продемонстрировали более высокий риск развития ожирения у больных ПсА, что может быть объяснено наличием общих патофизиологических механизмов [19].

В РФ для лечения ПсА применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды, которые применяют преимущественно локально (внутрисуставно и/или в места прикрепления энтезов), синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), таргетные синтетические БПВП (тсБПВП), а также генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [20]. К сБПВП относят метотрексат (МТ), лефлуномид, сульфасалазин (ССЗ), циклоспорин А (ЦсА), к тсБПВП – ингибитор фосфодиэстеразы-4 апремиласт (АПР) и ингибитор янус-киназ тофацитиниб (ТОФА). К ГИБП – ингибиторы ФНО- α (инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), голимумаб (ГОЛ), цертолоизумаба-пегол (ЦЗП), этанерцепт (ЭТЦ)), ингибитор ИЛ-12/23 устекинумаб (УСТ), ингибиторы ИЛ-17 секукинумаб (СЕК) и иксекизумаб (ИКСЕ), наталиумаб. Целью лечения является достижение ремиссии либо минимальной активности заболевания, снижение темпов костно-суставной деструкции, улучшение качества жизни больных, предупреждение развития инвалидизации.

Традиционно больные ПсА лечились НПВП и сБПВП. Однако способность этих препаратов замедлять рентгенологическое прогрессирование деструкции суставов не была доказана. Напротив, в этом отношении эффективны

ингибиторы ФНО- α ЭТЦ, ИНФ, АДА, ГОЛ и ЦЗП. Активно изучаются возможности новых методов лечения, к которым относятся апремиласт, тофацитиниб и несколько новых ГИБП, влияющих на путь ИЛ-23/ИЛ-17, включая СЕК, бродалумаб, ИКСЕ и УСТ [21].

В последние годы в клиническую практику вошел ингибитор ИЛ-12/ИЛ-23 УСТ для лечения Пс и ПсА [22, 23]. УСТ представляет собой человеческое моноклональное антитело, связывающее субъединицу р40, общую для ИЛ-12 и ИЛ-23, является эффективным препаратом для лечения Пс [24, 25] и ПсА [26–28]. Эффективность УСТ продемонстрирована у пациентов с ПсА в исследованиях фазы III PSUMMIT 1 и 2. Хотя его эффективность при артрите не так высока, как у ингибиторов ФНО- α , тем не менее УСТ высокоэффективен при Пс, а также оказывает положительное воздействие на дактилиты и энтезиты, тормозит темпы рентгенологического прогрессирования деструктивных изменений в суставах [29].

Накапливающиеся данные указывают на то, что среди больных Пс существует повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе риск фибрилляции предсердий (ФП), что может свидетельствовать о необходимости контроля системного воспаления. Постепенно накапливаются данные о сравнительной безопасности для сердечно-сосудистой системы современных ГИБП. Было проведено исследование, посвященное оценке риска ФП и серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, реваскуляризация коронарных сосудов), связанных с лечением УСТ, по сравнению с ингибиторами ФНО- α у больных Пс и ПсА [30]. В исследование были включены 60 028 больных Пс или ПсА, получавшие УСТ (9071 пациент) или ингибиторы ФНО- α (50 957 пациентов). Существенных различий в риске возникновения ФП или серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после начала приема УСТ по сравнению с ингибиторами ФНО- α не наблюдалось. Эта информация может быть полезна при оценке рисков и преимуществ различных стратегий системного лечения псориатической болезни.

Применение ингибиторов ФНО- α ограничено при наличии застойной сердечной недостаточности III–IV функционального класса, в случаях легкой или среднетяжелой сердечной недостаточности их применяют с осторожностью [31]. При назначении ингибитора ИЛ-12/23 таких ограничений нет.

ПсА взаимосвязан с ожирением, что подтверждается взаимным влиянием этих патологических процессов на ключевые молекулы, такие как ФНО- α . Общеизвестно, что ожирение связано с более слабым терапевтическим ответом на лечение ингибиторами ФНО- α при Пс [32], ингибиторы ФНО- α могут вызывать увеличение веса у пациентов с ПсА [33], а избыточный вес может снижать их эффективность [34, 35]. Эти данные следует учитывать при выборе лечения.

При лечении УСТ не наблюдается очевидного влияния этого препарата на массу тела [36]. Лечение в течение 7 мес пациентов с хроническим бляшечным Пс ингибито-

ром ИЛ-12/23, УСТ ($n = 79$) не сопровождалось увеличением индекса массы тела (ИМТ) или массы тела по сравнению с ИНФ ($n = 83$) [37], что свидетельствует о том, что УСТ может быть перспективным препаратом для лечения больных ПсА и Пс с ожирением.

На фоне лечения ингибиторами ФНО- α существует возможность реактивации латентной туберкулезной инфекции. Развитие туберкулеза было отмечено у 0,6% пациентов, получавших ингибиторы ФНО- α [38, 39]. В крупном метаанализе рандомизированных контролируемых и открытых исследований применения ингибиторов ФНО- α для лечения пациентов с различными ревматическими заболеваниями, включая ПсА, было показано, что терапия ингибиторами ФНО- α сопровождается увеличением риска любых инфекций (на 20%), серьезных инфекций (на 40%) и туберкулеза (на 250%) по сравнению с контролем [40].

При длительной терапии УСТ случаев активного туберкулеза, грибковых инфекций, сальмонеллеза или атипичных микобактериальных инфекций зарегистрировано не было [41].

Одной из важных проблем при выборе ГИБП для лечения ПсА является наличие вирусного гепатита В (ВГВ) или С (ВГС). Было подсчитано, что 2 млрд человек во всем мире инфицированы ВГВ и примерно 240 млн человек имеют хроническую инфекцию ВГВ. Более того, во всем мире насчитывается около 71 млн человек с хронической инфекцией ВГС, причем значительная часть из них не знает, что инфицирована [42]. У больных Пс с положительным HBsAg лечение ингибиторами ФНО- α , УСТ и ЦсА связано с умеренным риском (1–10%) реактивации вируса, и им следует определять ДНК ВГВ или поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) и уровень аланинаминотрансферазы, а также этим больным следует проводить плановую превентивную противовирусную терапию. Пациенты с положительным антигеном против гепатита В, получающие МТ, ацитретин или АПР, имеют низкий риск реактивации (<1%) и не нуждаются в терапии ВГВ, а мониторинг ВГВ в их случае не следует считать обязательным. Нет убедительных данных для ингибиторов ИЛ-17 и ИЛ-23 [42]. По данным S.W. Ting и соавт., из 54 больных, являвшихся неактивными носителями вируса гепатита В, на фоне лечения УСТ только у трех была выявлена реактивация вируса и ни у одного из них не было печеночной недостаточности [43]. Результаты исследования показывают, что УСТ может быть безопасным для пациентов с Пс, поскольку ни у одного из них не развился стойкий гепатит или острая печеночная недостаточность во время терапии. Однако повторное появление ДНК ВГВ в плазме требует надлежащего мониторинга вирусной нагрузки ВГВ во время лечения УСТ.

Относительно лечения пациентов с Пс и ПсА и сопутствующей инфекцией ВГС имеется относительно ограниченное количество данных.

При Пс с наличием инфекции ВГС возможно применение ацитретина и ЦсА, в то время как МТ в целом противопоказан из-за его значительного риска токсичности для печени [44–47].

Применение ингибиторов ФНО- α считается относительно безопасным у больных Пс с наличием ВГС. Что касается ИЛ-12 и ИЛ-23, на которые воздействует УСТ, пока данных об их активности при ВГС немного: так, выявлено, что ИЛ-12 может играть важную роль в борьбе с ВГС как в острой, так и в хронической фазе инфекции [48–50]. А. Abuchag и соавт. опубликовали данные о лечении УСТ больных Пс с наличием инфекции ВГС, у которых не наблюдалась активация ВГС [51]. Н.У. Chiu et al. [52] представили данные о четырех больных Пс с инфекцией ВГС, получавших УСТ от 5 до 11 мес. В течение периода наблюдения количество копий вируса гепатита С увеличилось в трех случаях, и у одного пациента была выявлена реактивация ВГС. По данным других авторов, у больных Пс и ВГС на фоне лечения УСТ наблюдалось снижение вирусной нагрузки и небольшое повышение АЛТ и АСТ у одного больного, у другого – к концу периода наблюдения вирусная нагрузка, печеночные трансаминазы остались неизменными [53]. Необходимы дальнейшие наблюдения и накопление данных, чтобы точнее оценить возможности лечения УСТ больных Пс и ПсА, инфицированных ВГС.

Не меньший интерес вызывает влияние терапии ГИБП на риск развития онкологических заболеваний. Согласно данным регистра PSOLAR (Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry), в котором оценивались впервые выявленные злокачественные образования (кроме немеланомного рака кожи) у больных Пс, получавших метотрексат, УСТ, ингибиторы ФНО- α , оказалось, что среди 12 090 пациентов было выявлено 252 случая злокачественных новообразований. Авторами был сделан вывод, что риск злокачественных новообразований у больных Пс повышается при длительном (не менее 12 мес) лечении ингибиторами ФНО- α , но не на фоне лечения МТ и УСТ [54].

Таким образом, УСТ характеризуется хорошим профилем эффективности и безопасности и может быть назначен как препарат 1-й линии среди ГИБП, а также при неэффективности других ГИБП как препарат 2-й или 3-й линии и т.д. Данных о лечении УСТ больных ПсА в реальной клинической практике в настоящее время недостаточно, в связи с чем мы провели оценку профиля больных, получающих УСТ, а также в дальнейшем планируется подробный анализ динамики их состояния.

Цель исследования – провести анализ пациентов с ПсА, находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, которым был назначен УСТ в течение 2018–2020 гг.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

17 пациентов, страдающих ПсА, соответствующих критериям CASPAR (Classification criteria for psoriatic arthritis) [55], находившихся на лечении в стационаре ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2018 по 2020 г. и получили подкожно ингибитор ИЛ-12/23 УСТ. Среди них было 9 женщин и 8 мужчин, возраст которых колебался от 25 до 67 лет, средний возраст больных составил $46,4 \pm 11,3$ года.

Длительность течения Пс составила $15,5 \pm 10,0$ года, от 1 года до 33 лет, ПсА – $11 \pm 10,5$ года, от 1 года до 33 лет.

Пациентам проводилось клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, определялось число болезненных и припухших суставов, дактилитов, энтезитов, рентгенологическая стадия деструктивных изменений суставов (по Штейнброкеру) и поражения крестцово-подвздошных суставов (сacroилеита) по Келлгрэну. Определялись оценка пациентом боли (по визуальной аналоговой шкале ВАШ) от 0 до 100 мм, общая оценка активности заболевания пациентом по ВАШ, мм, общая оценка активности заболевания врачом по ВАШ, мм, Батский индекс активности анкилозирующего спондилита BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index).

Тяжесть Пс определялась на основании определения площади поверхности кожи, пораженной Пс, BSA (Body Surface Area), исходя из принципа, что 1% площади поверхности тела соответствует площади ладони пациента: при значении $BSA < 3\%$ диагностируется легкая степень тяжести Пс, при $3\% \leq BSA < 10\%$ – средняя степень, при $BSA \geq 10\%$ – тяжелый псориаз [56], а также индекса распространенности и тяжести Пс PASI (Psoriasis Area and Severity Index) [57].

Активность ПсА определялась с помощью индекса DAPSA (Disease Activity Psoriatic Arthritis):

$$DAPSA = ЧБС (68) + ЧПС (66) + ОБП (ВАШ, 0–10 \text{ см}) + ОЗП (ВАШ, 0–10 \text{ см}) + С-РБ (\text{мг/дл}),$$

где ЧБС – число болезненных суставов из 68; ЧПС – число припухших суставов из 66; ОБП – оценка пациентом боли (определяется по ВАШ от 0 до 10 см); ОЗП – общая оценка активности заболевания пациентом (определяется по ВАШ от 0 до 10 см); С-РБ – С-реактивный белок.

Пороговые значения DAPSA для определения активности ПсА: высокая активность – $DAPSA > 28$; умеренная – $14 < DAPSA \leq 28$; низкая – $4 < DAPSA \leq 14$; ремиссия – $DAPSA \leq 4$ [58]. Активность спондилита оценивалась по индексу активности анкилозирующего спондилита BASDAI [59].

Статистическая обработка материала проведена с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы описательной статистики. Результаты представлены в виде M (среднее значение) $\pm SD$ (стандартное отклонение), минимальное и максимальное значение.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов наблюдался преимущественно распространенный Пс, среднее значение площади поражения кожи BSA составило $18,2 \pm 15,9\%$, $BSA < 3\%$ было у 1 (5,9%) больного, $10\% < BSA \leq 3\%$ – у 6 (35,3%), $BSA \geq 10\%$ – у 10 (58,8%). Индекс распространенности и тяжести Пс PASI был в среднем $14,1 \pm 9,11$ балла, от 1,8 до 33,1, значение $PASI > 10$ баллов наблюдалось у 10 (58,8%) больных.

У 16 из 17 (94,1%) больных был эрозивный артрит (2–4-я стадии), у всех 17 больных выявлен сacroилеит

(у 16 – двухсторонний и у одного – односторонний). Активность ПсА по индексу DAPSA составила $44,9 \pm 20,9$ балла, от 18,7 до 91,1. Наблюдалась высокая активность ПсА по DAPSA у 15 (88%) больных, у 2 (12%) – умеренная. Уровень С-РБ был $25,5 \pm 41,9$ мг/л, от 1,7 до 168 мг/л. Активность спондилита оказалось высокой у всех 17 пациентов, среднее значение индекса BASDAI составило $6,2 \pm 1,5$, от 4 до 8,7. Среди 17 больных дактилиты и энтезиты выявлялись одинаково часто – у 14 (82,3%) больных (табл. 1).

● **Таблица 1.** Характеристика госпитальной группы больных ПсА, которым был назначен УСТ в течение 2018–2020 гг.

● **Table 1.** Characteristics of the hospital group of PsA patients who were prescribed UST during 2018–2020

Характеристика госпитальной группы больных ПсА	Число пациентов
Всего	17
Женщин	9 (52,9%)
Мужчин	8 (47,1%)
Длительность Пс, годы	$15,5 \pm 10,0$
Длительность ПсА, годы	$11 \pm 10,5$
ИМТ	$29,9 \pm 4,3$
Число больных с ИМТ ≥ 30 кг/м ²	10 (58,8%)
BSA, %	$18,2 \pm 15,9$
PASI	$14,1 \pm 9,11$
DAPSA	$44,9 \pm 20,9$
С-РБ	$25,5 \pm 41,9$
Число больных с эрозивным артритом (рентгенологическая стадия):	
2-я стадия	8 (47%)
3-я стадия	6 (35%)
4-я стадия	2 (11,8%)
BASDAI	$6,2 \pm 1,5$
Число больных с односторонним сакроилеитом	1 (5,9%)
Число больных с двухсторонним сакроилеитом	16 (94,1%)
Число больных с дактилитами	14 (82,3%)
Число больных с энтезитами	14 (82,3%)

У пациентов помимо ПсА и Пс был выявлен ряд сопутствующих и коморбидных заболеваний (табл. 2). У 16 из 17 больных (94%) имелось два и более сопутствующих заболевания, только у одной пациентки кроме ПсА и Пс не были выявлены другие патологии. У 82,4% пациентов наблюдались заболевания системы кровообращения, у 29,5% – печени, у 47% – желудочно-кишечного тракта, у 17,6% – эндокринной системы, у 17,6% – латентная туберкулезная инфекция, некоторые перенесли операции на суставах (11,2%). У четырех (23,5%) больных в анамнезе был вирусный гепатит С, по поводу которого три из них получили противовирусную терапию.

Наличие различных сопутствующих заболеваний порой значительно осложняло выбор терапии ПсА. Так, пациентке, страдавшей ВГС с низкой вирулентной нагрузкой и острым лимфобластным лейкозом в анамнезе (длительная ремиссия в течение 16 лет), после консультации гепатолога было решено назначить УСТ, который она получает с хорошим эффектом, а проведение противовирусной терапии планируется в зависимости от вирулентной нагрузки (будет проводиться контроль каждые 3 мес.).

Пациенты в течение заболевания получали лечение различными НПВП, сБПВП, тсБПВП, ГИБП, глюкокортикоидами (ГК) внутрисуставно, в виде пульс-терапии и системно (внутрь) (табл. 3). Так, все больные получали за время болезни НПВ, ГК внутрисуставно, из сБПВП большинство

● **Таблица 2.** Сопутствующие и коморбидные заболевания у больных ПсА

● **Table 2.** Concomitant and comorbid diseases in patients with PsA

Диагноз	Число больных
Артериальная гипертензия	14 (82,4%)
ИБС: стенокардия напряжения ФК 2	2 (11,8%)
Сахарный диабет 2-го типа	3 (17,6%)
Диабетическая полинейропатия	1 (5,9%)
Ожирение	3 (17,6%)
Хронический ВГС	4 (23,5%)
Стеатоз печени	2 (11,8%)
Фиброз печени	2 (11,8%)
Аутоиммунный гепатит	1 (5,9%)
Хронический гастрит	4 (23,5%)
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	3 (17,6%)
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	2 (11,8%)
Хроническая передняя анальная трещина со спазмом сфинктера	1 (5,9%)
Варикозное расширение вен пищевода	1 (5,9%)
Мочекаменная болезнь	1 (5,9%)
Латентный туберкулез	3 (17,6%)
Сифилис в анамнезе	1 (5,9%)
Варикозное расширение вен нижних конечностей	2 (11,8%)
Окклюзирующий тромбоз правой подвздошной вены	1 (5,9%)
Остеопороз	2 (11,8%)
Посттромбофлебитический синдром вен бедренно-подколенного-берцового сегмента слева (2012 г.)	1 (5,9%)
Острый лимфобластный лейкоз (длительная ремиссия 16 лет)	1 (5,9%)
Фиброзно-кистозная мастопатия	1 (5,9%)
Состояние после остеосинтеза шейки правого бедра	1 (5,9%)
Артродез правого голеностопного сустава	1 (5,9%)

● **Таблица 3.** Предшествующая терапия у больных ПсА
 ● **Table 3.** Prior therapy in patients with PsA

Терапия	Число больных, получавших лечение
НПВП	17 (100%)
ГК внутрисуставно	17 (100%)
Пульс-терапия ГК	5 (29,4%)
ГК внутрь (преднизолон, метипред)	5 (29,4%)
Метотрексат	12 (70,6%)
Сульфасалазин	7 (41,2%)
Лефлуномид	5 (29,4%)
Циклоспорин А	2 (11,8%)
Апремиласт	2 (11,8%)
Тофацитиниб	1 (5,9%)
Инфликсимаб	3 (17,6%)
Адалимумаб	2 (11,8%)
Этанерцепт	2 (11,8%)
Секукинумаб	1 (5,9%)
Устекинумаб	1 (5,9%)
Гуселькумаб	1 (5,9%)
Тоцилизумаб	1 (5,9%)
Ацитретин	2 (11,8%)
Плазмаферез	1 (5,9%)

(12 – 70,6% пациентов) получали МТ в дозах от 7,5 до 25 мг в неделю, преимущественно парентерально, ССЗ – 7 (41,2%), ЛЕФ – 5 (29,4%), ЦсА – 2 (11,8%), тсБПВП принимали трое больных (АПР – 2 (11,8%), ТОФА – 1 (5,9%)). УСТ в комбинации с МТ был назначен 11 больным, в комбинации с ССЗ – двум, в комбинации с МТ 20 мг в неделю и ЛЕФ 20 мг в день – одному. Ряд пациентов получали ГИБП: ИНФ – трое (17,6%), АДА – двое (11,8%), ЭТА – двое (11,8%), СЕК – один (5,9%), УСТ – один (5,9%), ГУС – один (5,9%), тоцилизумаб – один (5,9%), ацитретин – двое (11,8%). До назначения УСТ шестеро больных получали ГИБП (преимущественно ингибиторы ФНО- α , в одном случае – ингибитор ИЛ-17), из них двое больных получали 2 ГИБП, один – 3 ГИБП.

Среди пациентов, получавших различные ГИБП за время течения заболевания, отмена этих препаратов имела место по разным причинам: развитие латентного туберкулеза (у одного), аллергические реакции – у двух (крапивница, анафилактический шок), у остальных – в связи с неэффективностью. Один из пациентов получал УСТ с хорошим эффектом во время участия в клиническом исследовании в прошлом, затем – ИНФ с недостаточным эффектом, после чего получал гуселькумаб в течение 5 лет с удовлетворительным эффектом во время участия в клиническом исследовании. Другая больная получала по поводу ПсА в разные периоды ССЗ, МТ 15–20 мг в неделю, АДА 40 мг подкожно 1 раз в 2 недели,

ЭТА 50 мг в неделю, СЕК 300 мг подкожно, ТОФА 10 мг в сутки, проводилась пульс терапия Солу-Медролом 750 мг внутривенно, однако терапия тем или иным препаратом отменялась из-за неэффективности как для ПсА, так и для Пс (прогрессирование артрита и Пс).

В течение года и более УСТ продолжают принимать 10 пациентов, одной больной препарат отменен из-за вторичной неэффективности для артрита, но не для Пс, для другой увеличена доза УСТ до 90 мг из-за недостаточной эффективности. История заболевания второй пациентки представлена в следующем клиническом примере.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Больная П, 61 г., страдает Пс с 2013 г., ПсА – с 2015 г. Установлен диагноз «псориазический спондилит, двухсторонний сакроилеит 2-й стадии по Келлгрену с поражением суставов конечностей, эрозивный полиартрит (рентгенологическая стадия III), двухсторонний коксит, активность высокая (DAPSA – 51,62; BASDAI – 4,8), дактилиты (в анамнезе), энтезиты. ФН2. Распространенный бляшечный псориаз, стационарная стадия (BSA – 25%, PASI – 19,6)».

У больной выявлены следующие сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь 2-й стадии, 3-й степени; постменопаузальный остеопороз позвоночника (компрессионный перелом позвоночника по рентгенографии); хронический ВГС, вирусная нагрузка не определяется (курс противовирусной терапии препаратами прямого действия); цирроз печени (фиброз F-4 по шкале Metavir по данным эластографии); сахарный диабет 2-го типа, инсулинозависимый; ожирение (ИМТ = 33,05 кг/м²).

Получала УСТ 45 мг в течение года в комбинации с ССЗ 2,0 г в сутки. Улучшение состояния кожи и суставов отмечала до 40-й недели терапии, после чего стал прогрессировать Пс, усилились боль и припухлость суставов, к 52-й неделе наблюдалась высокая клинико-лабораторная активность ПсА (рис. 1–3).

В связи с недостаточной эффективностью проводимого лечения, наличием сопутствующих патологий пациентке согласно рекомендациям по лечению УСТ было назначено повышение дозы УСТ до 90 мг на одну инъекцию, а также в дальнейшем возможно уменьшение интервала между введениями препарата до 8 нед. В настоящее время пациентка продолжает назначенную терапию и наблюдение. Роста вирусной нагрузки не выявляется.

Таким образом, УСТ назначался пациентом со средне-тяжелым и тяжелым бляшечным псориазом, с высокой активностью периферического артрита и спондилита, с наличием разнообразных сопутствующих заболеваний, в т. ч. инфекционных, кардиоваскулярных и метаболических. Большинство из наших пациентов можно отнести к группе «трудный пациент», у них наблюдалось прогрессирование заболевания, несмотря на проводимое лечение различными сБПВП, тсБПВП и ГИБП, непереносимость или неэффективность препаратов, которые в большинстве случаев демонстрируют хороший эффект. УСТ назначался больным чаще в комбинации с сБПВП, только одной пациентке – в виде монотерапии из-за непереносимости сБПВП.

● **Рисунок 1.** Больная П., 61 г., распространенный бляшечный Пс
 ● **Figure 1.** Patient P, 61 years old, widespread plaque Ps

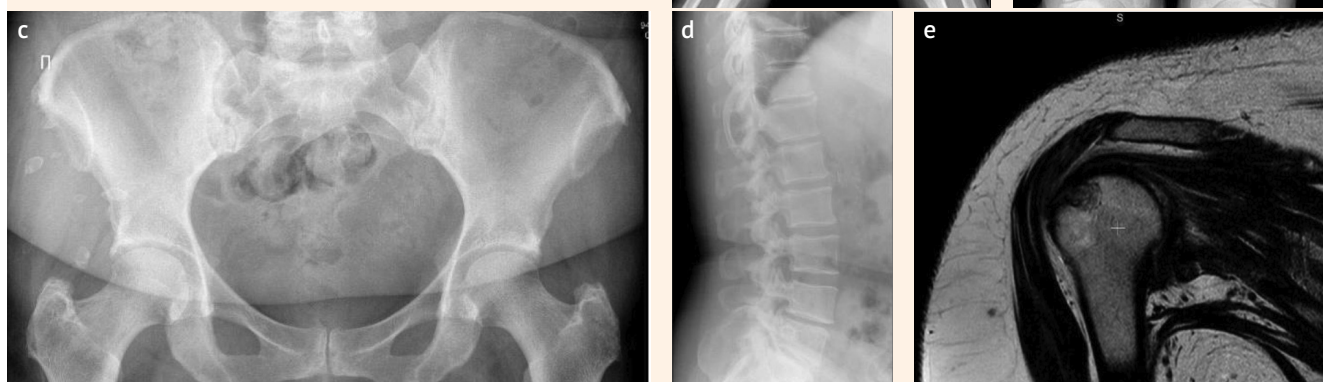


● **Рисунок 2.** Больная П., припухлость, деформации суставов конечностей
 ● **Figure 2.** Patient P, swelling, deformities of limb joints



● **Рисунок 3.** Эрозивный артрит 3-й стадии (а, б), двухсторонний сакроилеит 2-й стадии (с), компрессионный перелом 5-го поясничного позвонка, синдесмофит, остеофиты в нижнегрудном отделе позвоночника (d), остеонекроз головки правой плечевой кости (МРТ) (е)

● **Figure 3.** Stage 3 erosive arthritis (a, b), stage 2 bilateral sacroiliitis (c), compression fracture of the 5th lumbar vertebra, syndesmophyte, osteophytes in the lower thoracic spine (d), osteonecrosis of the head of the right humerus (MRI) (e)



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время нет каких-либо лабораторных маркеров, указывающих, какой именно препарат следует назначать тому или иному пациенту. Следует ориентироваться на клинические проявления ПСА, а также на наличие коморбидных и сопутствующих состояний.

Что касается возможностей лечения больных ПСА, ГИБП и тсБПВП убедительно показали схожую эффективность при лечении периферических артритов (непрямое сравнение показало следующий процент пациентов, соответствующих критериям ACR20: УСТ 90 мг, 42%; СЕК 300 мг, 54%; брдалумаб 280 мг, 64%; абатацепт 10 мг/кг, 48%; АПР 20 мг в сутки, 43,5%, что сопоставимо с ИНФ 5 мг/кг, 65%; ЦЗП 200 мг каждые 2 нед, 58%; ГОЛ 100 мг ежемесячно, 61%; АДА 40 мг каждые 2 нед, 58%; ЭТА 25 мг 2 раза в неделю, 59%). Другие проявления ПСА, такие как дактилит и энтезит, эффективно контролировались ингибиторами ФНО- α , а также УСТ и СЕК. На воспалительный процесс в позвоночнике положительное влияние оказывают ингибиторы ФНО- α , УСТ и СЕК. Поражение ногтей, энтезит и дактилит, связанные с ПСА, улучшаются на фоне лечения ингибиторами ФНО- α , АПР и СЕК [60].

Среди коморбидных состояний у больных Пс и ПСА важными являются сердечно-сосудистые заболевания [61, 62]. Данные эпидемиологических исследований показывают, что Пс и ПСА являются независимым факто-

ром риска сердечно-сосудистых заболеваний с повышением риска ишемической болезни сердца на 28%, повышением риска инсульта на 6–12% и повышением риска инфаркта миокарда и инсульта на 20% по сравнению с популяцией в целом [63–65]. Поскольку в нескольких исследованиях сообщается, что хроническое воспаление при Пс связано с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, растет интерес к раннему назначению системной терапии для уменьшения воспаления на ранней стадии заболевания [66–69].

В реальной клинической практике назначение ГИБП больным ПСА с неэффективностью, непереносимостью ряда медикаментов в анамнезе, с наличием сопутствующих заболеваний, в том числе инфекционных, злокачественных, представляет значительные трудности. Следует учитывать, что назначаемое лечение не должно ухудшить течение сопутствующих заболеваний, риск при назначении ГИБП не должен превышать пользу для больного. Одним из препаратов, характеризующихся удовлетворительным профилем безопасности, является УСТ, который является эффективным при лечении среднетяжелого и тяжелого бляшечного Пс и ПСА, кроме того, его назначение возможно больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирением, различными инфекциями, включая латентный туберкулез и др.



Поступила / Received 05.10.2020

Поступила после рецензирования / Revised 27.10.2020

Принята в печать / Accepted 02.11.2020

Список литературы / References

- Ogdie A., Weiss P. The epidemiology of psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(4):545–568. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.001.
- McArdle A., Pennington S., Fitzgerald O. Clinical features of psoriatic arthritis: a comprehensive review of unmet clinical needs. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;55(3):271–294. doi: 10.1007/s12016-017-8630-7.
- Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. *Алманах клинической медицины.* 2018;46(1):32–39. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39.
- Galushko E.A., Nasonov E.L. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(1):32–39. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39.
- Zeboulon N., Dougados M., Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(7):955–959. doi: 10.1136/ard.2007.075754.
- Hawkes J.E., Chan T.C., Krueger J.G. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;143(3):645–653. doi: 10.1016/j.jaci.2017.07.004.
- Dowlatshahi E.A., Wakke M., Arends L.R., Nijsten T. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol.* 2014;134(6):1542–1551. doi: 10.1038/jid.2013.508.
- de Korte J., Sprangers M.A., Mommers F.M., Bos J.D. Quality of life in patients with psoriasis: a systematic literature review. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2004;9(2):140–147. doi: 10.1046/j.1087-0024.2003.09110.x.
- Schaefer C.P., Cappelleri J.C., Cheng R., Cole J.C., Guenther S., Fowler J. et al. Health care resource use, productivity, and costs among patients with moderate to severe plaque psoriasis in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(4):585–593.e3. doi: 10.1016/j.jaad.2015.06.049.
- Dubreuil M., Rho Y.H., Man D., Zhu Y., Zhang Y., Love T.J. et al. Diabetes incidence in psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a UK population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(2):346–352. doi: 10.1093/rheumatology/ket343.
- Ogdie A., Grewal S.K., Noe M.H., Shin D.B., Takeshita J., Chiesa Fuxench Z. et al. Risk of Incident Liver Disease in Patients with Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Study. *J Invest Dermatol.* 2018;138(4):760–767. doi: 10.1016/j.jid.2017.10.024.
- Labitigan M., Bahce-Altuntas A., Kremer J.M., Reed G., Greenberg J.D., Jordan N. et al. Higher rates and clustering of abnormal lipids, obesity, and diabetes mellitus in psoriatic arthritis compared with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(4):600–607. doi: 10.1002/acr.22185.
- Coto-Segura P., Eiris-Salvado N., Gonzalez-Lara L., Queiro-Silva R., Martinez-Cambor P., Maldonado-Seral C. et al. Psoriasis, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2013;169(4):783–793. doi: 10.1111/bjd.12473.
- Caso F., Del Puente A., Oliviero F., Peluso R., Girolimetto N., Bottiglieri P. et al. Metabolic syndrome in psoriatic arthritis: the interplay with cutaneous involvement. Evidences from literature and a recent cross-sectional study. *Clin Rheumatol.* 2018;37(3):579–586. doi: 10.1007/s10067-017-3975-0.
- Davidovici B.B., Sattar N., Prinz J., Puig L., Emery P., Barker J.N. et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: Potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol.* 2010;130(7):1785–1796. doi: 10.1038/jid.2010.103.
- Boehncke W.H., Boehncke S., Tobin A.M., Kirby B. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol.* 2011;20(4):303–307. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01261.x.
- Takeshita J., Grewal S., Langan S.M., Mehta N.N., Ogdie A., Van Voorhees A.S., Gelfand J.M. Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):393–403. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.065.
- McDonough E., Ayearst R., Eder L., Chandran V., Rosen C.F., Thavaneswaran A., Gladman D.D. Depression and anxiety in psoriatic disease: prevalence and associated factors. *J Rheumatol.* 2014;41(5):887–896. doi: 10.3899/jrheum.130797.
- Sumarac-Dumanovic M., Stevanovic D., Ljubic A., Jorga J., Simic M., Stamenkovic-Pejkovic D. et al. Increased activity of interleukin-23/interleukin-17 proinflammatory axis in obese women. *Int J Obes (Lond.).* 2009;33(1):151–156. doi: 10.1038/ijo.2008.216.
- Husni M.E. Comorbidities in psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(4):677–698. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.008.

20. Насонов Е.Л. (ред.) *Ревматология: российские клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с.
Nasonov E.L. (ed.) *Rheumatology: Russian clinical guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)
21. Raychaudhuri S.P., Wilken R., Sukhov A.C., Raychaudhuri S.K., Mavarakis E. Management of psoriatic arthritis: Early diagnosis, monitoring of disease severity and cutting edge therapies. *J Autoimmun.* 2017;76:21–37. doi: 10.1016/j.jaut.2016.10.009.
22. Johnsson H.J., McInnes I.B. Interleukin-12 and interleukin-23 inhibition in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(5 Suppl. 93):S115–8. Available at: <https://www.clinexpheumatol.org/abstract.asp?a=9895>.
23. Wang E.A., Suzuki E., Mavarakis E., Adamopoulos I.E. Targeting IL-17 in psoriatic arthritis. *Eur J Rheumatol.* 2017;4(4):272–277. doi: 10.5152/eur-jrheum.2017.17037.
24. Papp K.A., Langley R.G., Lebwohl M., Krueger G.G., Szapary P., Yeilding N. et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet.* 2008;371(9625):1675–1684. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60726-6.
25. Tsai T.F., Ho J.C., Song M., Szapary P., Guzzo C., Shen Y.K. et al. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a phase III, randomized, placebo controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). *J Dermatol Sci.* 2011;63(3):154–163. doi: 10.1016/j.jdermsci.2011.05.005.
26. Ritchlin C., Rahman P., Kavanaugh A., McInnes I.B., Puig L., Li S. et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):990–999. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204655.
27. McInnes I.B., Kavanaugh A., Gottlieb A.B., Puig L., Rahman P., Ritchlin C. et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet.* 2013;382(9894):780–789. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60594-2.
28. Gottlieb A., Menter A., Mendelsohn A., Shen Y.K., Li S., Guzzo C. et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet.* 2009;373(9664):633–640. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60140-9.
29. Kavanaugh A., Ritchlin C., Rahman P., Puig L., Gottlieb A.B., Li S. et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1000–1006. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204741.
30. Lee M.P., Desai R.J., Jin Y., Brill G., Ogdie A., Kim S.C. Association of Ustekinumab vs TNF Inhibitor Therapy With Risk of Atrial Fibrillation and Cardiovascular Events in Patients With Psoriasis or Psoriatic Arthritis. *JAMA Dermatol.* 2019;155(6):700–707. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.0001.
31. Ding T., Ledingham J., Luqmani R., Westlake S., Hyrich K., Lunt M. et al. BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines safety of anti-TNF therapies. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(11):2217–2219. doi: 10.1093/rheumatology/keq249a.
32. Al-Mutairi N., Nour T. The effect of weight reduction on treatment outcomes in obese patients with psoriasis on biologic therapy: a randomized controlled prospective trial. *Expert Opin Biol Ther.* 2014;14(6):749–756. doi: 10.1517/14712598.2014.900541.
33. Renzo L.D., Saraceno R., Schipani C., Rizzo M., Bianchi A., Noce A. et al. Prospective assessment of body weight and body composition changes in patients with psoriasis receiving anti-TNF-alpha treatment. *Dermatol Ther.* 2011;24(4):446–451. doi: 10.1111/j.1529-8019.2011.01439.x.
34. Galindez E., Carmona L. Is obesity in psoriatic arthritis associated with a poorer therapeutic response and more adverse effects of treatment with an anchor drug? *Reumatol Clin.* 2016;12(6):307–312. doi: 10.1016/j.reuma.2015.12.005.
35. Iannone F., Lopalco G., Rigante D., Orlando I., Cantarini L., Lapadula G. Impact of obesity on the clinical outcome of rheumatologic patients in biotherapy. *Autoimmun Rev.* 2016;15(5):447–450. doi: 10.1016/j.autrev.2016.01.010.
36. Iannone F., Santo L., Bucci R., Semeraro A., Carlino G., Paoletti F. et al. Drug survival and effectiveness of ustekinumab in patients with psoriatic arthritis. Real-life data from the biologic Apulian registry (BIOPURE). *Clin Rheumatol.* 2018;37(3):667–675. doi: 10.1007/s10067-018-3989-2.
37. Gisondi P., Conti A., Galdo G., Piaserico S., De Simone C., Girolomoni G. Ustekinumab does not increase body mass index in patients with chronic plaque psoriasis: a prospective cohort study. *Br J Dermatol.* 2013;168(5):1124–1127. doi: 10.1111/bjd.12235.
38. Xie X., Li F., Chen J.W., Wang J. Risk of tuberculosis infection in anti-TNF- α biological therapy: from bench to bedside. *J Microbiol Immunol Infect.* 2014;47(4):268–274. doi: 10.1016/j.jmii.2013.03.005.
39. Новиков П.И., Моисеев С.В. Этанерцепт: безопасность при HCV и HBV инфекции и латентном туберкулезе, риск бактериальных инфекций и вакцинации (часть 2). *Клиническая фармакология и терапия.* 2016;25(4):85–91. Режим доступа: <https://clinpharm-journal.ru/files/articles/etanertsept-bezopasnost-pri-hcv-i-hbv-infektsii-i-latentnom-tuberkuleze-risk-bakterialnyh-infektsij-i-vaktsinatsiya-chast-2.pdf>.
40. Novikov P.I., Moiseev S.V. Etanercept: safety in patients with HCV- and HBV-infection and latent tuberculosis, risk of bacterial infections and vaccinations (part 2). *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther.* 2016;25(4):85–91. (In Russ.) Available at: <https://clinpharm-journal.ru/files/articles/etanertsept-bezopasnost-pri-hcv-i-hbv-infektsii-i-latentnom-tuberkuleze-risk-bakterialnyh-infektsij-i-vaktsinatsiya-chast-2.pdf>.
41. Minozzi S., Bonovas S., Lytras T., Pecoraro V., González-Lorenzo M., Bastiampillai A.J. et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(Suppl. 1):11–34. doi: 10.1080/14740338.2016.1240783.
42. Papp K.A., Griffiths C.E., Gordon K., Lebwohl M., Szapary P.O., Wasfi Y. et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol.* 2013;168(4):844–854. doi: 10.1111/bjd.12214.
43. Piaserico S., Messina F., Russo F.P. Managing Psoriasis in Patients with HBV or HCV Infection: Practical Considerations. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(6):829–845. doi: 10.1007/s40257-019-00457-3.
44. Ting S.W., Chen Y.C., Huang Y.H. Risk of Hepatitis B Reactivation in Patients with Psoriasis on Ustekinumab. *Clin Drug Investig.* 2018;38(9):873–880. doi: 10.1007/s40261-018-0671-z.
45. Czarnecka-Operacz M., Sadowska-Przytocka A. The possibilities and principles of methotrexate treatment of psoriasis – the updated knowledge. *Postepy Dermatol Alergol.* 2014;31(6):392–400. doi: 10.5114/pdia.2014.47121.
46. Hsu S., Papp K.A., Lebwohl M.G., Bagel J., Blauvelt A., Duffin K.C. et al. Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis. *Arch Dermatol.* 2012;148(1):95–102. doi: 10.1001/archdermatol.2011.1410.
47. Menter A., Gottlieb A., Feldman S.R., Van Voorhees A.S., Leonardi C.L., Gordon K.B. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(5):826–850. doi: 10.1016/j.jaad.2008.02.039.
48. Nast A., Gisondi P., Ormerod A.D., Saiag P., Smith C., Spuls P.I. et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update 2015 – Short version – EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(12):2277–2294. doi: 10.1111/jdv.13354.
49. Conde-Taboada A., Muñoz J.P., Muñoz L.C., López-Bran E. Infliximab treatment for severe psoriasis in a patient with active hepatitis B virus infection. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(6):1077–1080. doi: 10.1016/j.jaad.2008.09.057.
50. Cooper S., Erickson A.L., Adams E.J., Kansopon J., Weiner A.J., Chien D.Y. et al. Analysis of a successful immune response against hepatitis C virus. *Immunity.* 1999;10(4):439–449. doi: 10.1016/S1074-7613(00)80044-8.
51. Lechner F., Wong D.K., Dunbar P.R., Chapman R., Chung R.T., Dohrenwend P. et al. Analysis of successful immune responses in persons infected with hepatitis C virus. *J Exp Med.* 2000;191(9):1499–1512. doi: 10.1084/jem.191.9.1499.
52. Abuchar A., Vitiello M., Kerdell F.A. Psoriasis treated with ustekinumab in a patient with hepatitis C. *Int J Dermatol.* 2013;52(3):381–382. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.04876.x.
53. Chiu H.Y., Chen C.H., Wu M.S., Cheng Y.P., Tsai T.F. The safety profile of ustekinumab in the treatment of patients with psoriasis and concurrent hepatitis B or C. *Br J Dermatol.* 2013;169(6):1295–303. doi: 10.1111/bjd.12461.
54. Navarro R., Vilarrasa E., Herranz P., Puig L., Borda X., Carrascosa J.M. et al. Safety and effectiveness of ustekinumab and antitumour necrosis factor therapy in patients with psoriasis and chronic viral hepatitis B or C: a retrospective, multicentre study in a clinical setting. *Br J Dermatol.* 2013;168(3):609–616. doi: 10.1111/bjd.12045.
55. Fiorentino D., Ho V., Lebwohl M.G., Leite L., Hopkins L., Galindo C. et al. Risk of malignancy with systemic psoriasis treatment in the Psoriasis Longitudinal Assessment Registry. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(5):845–854. doi: 10.1016/j.jaad.2017.07.013.
56. Taylor W., Gladman D., Helliwell P., Marchesoni A., Mease P., Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthr Rheum.* 2006;54(8):2665–2673. doi: 10.1002/art.21972.

56. Horn E.J., Fox K.M., Patel V., Chiou C.F., Dann F., Lebwohl M. Association of patient-reported psoriasis severity with income and employment. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(6):963–971. doi: 10.1016/j.jaad.2007.07.025.
57. Fredriksson T., Pettersson U. Severe psoriasis – oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica.* 1978;157(4):238–244. doi: 10.1159/000250839.
58. Schoels M.M., Aletaha D., Alasti F., Smolen J.S. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(5):811–818. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207507.
59. Garret S., Jenkinson T., Kennedy L.C., Whitelock H., Gaisford P., Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). *J Rheumatol.* 1994;21(12):2286–2291. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7699630>.
60. Elyoussfi S., Thomas B.J., Ciurtin C. Tailored treatment options for patients with psoriatic arthritis and psoriasis: review of established and new biologic and small molecule therapies. *Rheumatol Int.* 2016;36(5):603–612. doi: 10.1007/s00296-016-3436-0.
61. Jamnitski A., Symmons D., Peters M.J., Sattar N., McInnes I., Nurmohamed M.T. Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(2):211–216. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201194.
62. Ogdie A., Yu Y., Haynes K., Love T.J., Maliha S., Jiang Y. et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):326–332. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205675.
63. Kimball A.B., Guerin A., Latremouille-Viau D., Yu A.P., Gupta S., Bao Y., Mulani P. Coronary heart disease and stroke risk in patients with psoriasis. *Am J Med.* 2010;123(4):350–357. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.08.022.
64. Gelfand J.M., Dommasch E.D., Shin D.B., Azfar R.S., Kurd S.K., Wang X., Troxel A.B. The risk of stroke in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2009;129(10):2411–2418. doi: 10.1038/jid.2009.112.
65. Xu T., Zhang Y.H. Association of psoriasis with stroke and myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Br J Dermatol.* 2012;167(6):1345–1350. doi: 10.1111/bjd.12002.
66. Frers R.A.K., Bisoendial R.J., Montoya S.F., Kerzberg E., Castilla R., Tak P.P. et al. Psoriasis and cardiovascular risk: Immune-mediated crosstalk between metabolic, vascular and autoimmune inflammation. *IJC Metab Endocr.* 2015;6:43–54. doi: 10.1016/j.ijcme.2015.01.005.
67. Fernández-Gutiérrez B., Perrotti P.P., Gisbert J.P., Domènech E., Fernández-Nebro A., Cañete J.D. et al. Cardiovascular disease in immune-mediated inflammatory diseases: A cross-sectional analysis of 6 cohorts. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(26):e7308. doi: 10.1097/MD.00000000000007308.
68. Gossec L., Smolen J.S., Ramiro S., de Wit M., Cutolo M., Dougados M. et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):499–510. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337.
69. Coates L.C., Moverley A.R., McParland L., Brown S., Navarro-Coy N., O'Dwyer J.L. et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(10012):2489–2498. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00347-5.

Информация об авторах:

Корсакова Юлия Леонидовна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории спондилоартритов и псориатического артрита, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; e-mail: yulkorsakova@bk.ru

Логинова Елена Юрьевна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории спондилоартритов и псориатического артрита, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; e-mail: eyloginova@mail.ru

Губарь Елена Ефимовна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории спондилоартритов и псориатического артрита, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; e-mail: gubarelena@yandex.ru

Коротаева Татьяна Викторовна, д.м.н., заведующая лабораторией спондилоартритов и псориатического артрита, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; e-mail: tatianakorotaeva@gmail.com

Information about the authors:

Yulia L. Korsakova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Spondyloarthritis and Psoriatic Arthritis, Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: yulkorsakova@bk.ru

Elena Yu. Loginova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Spondyloarthritis and Psoriatic Arthritis, Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: eyloginova@mail.ru

Elena E. Gubar, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Spondyloarthritis and Psoriatic Arthritis, Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: gubarelena@yandex.ru

Tatiana V. Korotaeva, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Spondyloarthritis and Psoriatic Arthritis, Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: tatianakorotaeva@gmail.com