

CONSILIUM MEDICUM

Том 17, №12, 2015

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



Лечение пациентов с артериальной гипертензией: как повысить приверженность

Коморбидность – проблема XXI века

Терапия статинами и риск развития сахарного диабета

Болезнь Крона и адгезивно-инвазивные *Escherichia coli*

Кардиальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Разрушение и перестройка внеклеточного матрикса в патогенезе острой очаговой ишемии головного мозга

Туберкулез позвоночника

Варикозная болезнь: 20 лет спустя

Данные мультицентровой наблюдательной программы РЕСУРС

Ранняя диагностика онкологических заболеваний

Системная склеродермия

CONSILIUM MEDICUM

2015 г., Том 17, №12
2015, VOL. 17, NO. 12

Главный редактор журнала: Б.А. Филимонов

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете
Российской Федерации по печати. Рег. номер: ПИ № ФС77-43299
Общий тираж 5 5 тыс. экз.

Учредитель ЗАО «Медицинские издания».

Издательство ЗАО «Консилиум Медикум».

Издание распространяется бесплатно.

Каталог «Пресса России» 11776.

Авторы, присылающие статьи для публикаций,
должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов
и публичным авторским договором.

Информация для авторов на сайте www.hmp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая
может не совпадать с мнением редакции журнала. Полное или
частичное воспроизведение материалов, опубликованных
в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2015 г.

Научное производственно-практическое издание
для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск
и распространение данного производственно-практического
издания допускаются без размещения знака информационной
продукции.

**«Объединённая редакция»
«Ob'edinyonnaya redaktsia»**

Адрес: 123592, Москва,
ул. Кулакова, д. 20, стр. 1А

Телефон/факс:
+7 (499) 500-38-83

E-mail: or@hmp.ru

Исполнительный директор:
Э.А. Батова

Научные редакторы:

А.В. Шухова (руководитель отдела),

М.Б. Капелович, Е.В. Наумова,

Д.А. Катаев

Арт-директор:

Э.А. Шадзевский



объединённая
редакция

**ММА «МедиаМедика»
ММА «MediaMedica»**

Адрес: 115054, Москва,
Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: www.con-med.ru

Директор: Т.Л. Скоробогат
tatiana@con-med.ru

**Менеджер по работе с ключевыми
клиентами:** Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе: Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе: Т.А. Романовская,

С.Ю. Шульгина, Е.Д. Кандина, А.С. Барина

Менеджер по работе с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ****EDITORIAL BOARD**

Аронов Д.М.,
профессор, д.м.н. (Москва)

David M. Aronov,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гельфанд Б.Р.,
академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Boris R. Gelfand,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Маев И.В.,
чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Igor V. Maev,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Поддубная И.В.,
чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Irina V. Poddubnaya,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Прилепская В.Н.,
профессор, д.м.н. (Москва)

Vera N. Prilepskaya,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Смулевич А.Б.,
академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Anatoly B. Smulevich,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Чазова И.Е.,
чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Irina E. Chazova,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шестакова М.В.,
чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Marina V. Shestakova,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ
(OBSTETRICS and GYNECOLOGY)**

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Макацария А.Д., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сметник В.П., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera P. Smetnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ
(ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY)**

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia I. Iliina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Хайтов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ и РЕАНИМАТОЛОГИЯ
(ANESTHESIOLOGY and CRITICAL CARE MEDICINE)**

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrew V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)

Салтанов А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr I. Saltanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid E. Tsy-pin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ и ГЕРИАТРИЯ
(INTERNAL MEDICINE and GERIATRICS)**

Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Драпкина О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)

Чукаева И.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina I. Chukaeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ и ГЕПАТОЛОГИЯ
(GASTROENTEROLOGY and HEPATOLOGY)**

Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Калинин А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei V. Kalinin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
Mariia Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)

Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Щербakov П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ГЕМАТОЛОГИЯ и ОНКОЛОГИЯ
(HEMATOLOGY and ONCOLOGY)**

Гарин А.М., профессор, д.м.н. (Москва)
August M. Garin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Румянцев А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr G. Rumiantcev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ДЕРМАТОЛОГИЯ и ВЕНЕРОЛОГИЯ
(DERMATOLOGY and VENEROLOGY)**

Кисина В.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera I. Kisina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кочергин Н.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolay G. Kochergin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скрипкин Ю.К., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii K. Skripkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федоров С.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei M. Fedorov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksei A. Haldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ
(INFECTION and ANTIMICROBIAL THERAPY)**

Белобородова Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia V. Beloborodova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**КАРДИОЛОГИЯ
(CARDIOLOGY)**

Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гуревич М.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Mikhail A. Gurevich, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко Б.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris A. Sidorenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
(CLINICAL PHARMACOLOGY)**

Белоусов Ю.Б., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii B. Belousov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА (RADIOLOGY)

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Valentin E. Sinitsyn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**НЕВРОЛОГИЯ и НЕЙРОХИРУРГИЯ
(NEUROLOGY and NEUROSURGERY)**

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid B. Likhterman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

НЕФРОЛОГИЯ (NEPHROLOGY)

Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia L. Kozlovskaja, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мухин Н.А., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Nikolai A. Mukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ (OTORHINOLARYNGOLOGY)

Богомильский М.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Mikhail R. Bogomilskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Косыков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Крюков А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ПЕДИАТРИЯ и ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ (PEDIATRICS and PEDIATRIC SURGERY)

Баранов А.А., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Aleksandr A. Baranov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ваганов Н.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolai N. Vaganov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Геппе Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia A. Geppe, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Зайцева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga V. Zaitceva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Захарова И.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina N. Zakharova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Исаков Ю.Ф., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Yuri F. Isakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Коровина Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Nina A. Korovina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ревякина В.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera A. Reviakina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Самсыгина Г.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Galina A. Samsygina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Таточенко В.К., профессор, д.м.н. (Москва).
Vladimir K. Tatochenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Учайкин В.Ф., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Vasilii F. Uchaikin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ (OCCUPATIONAL MEDICINE)

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
Sergei A. Babanov, MD, PhD (Samara, Russia)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ и ФТИЗИАТРИЯ (PULMONOLOGY and PHTHISIOLOGY)

Авдеев С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
Aleksandr A. Vizel, prof., MD, PhD (Kazan, Moscow)

Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)

Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

РЕВМАТОЛОГИЯ (RHEUMATOLOGY)

Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

СТОМАТОЛОГИЯ и ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВАЯ ХИРУРГИЯ (STOMATOLOGY and MAXILLOFACIAL SURGERY)

Макеева И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina M. Makeeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скатова Е.А., доцент, к.м.н. (Москва)
Ekaterina A. Skatova, PhD (Moscow, Russia)

УРОЛОГИЯ (UROLOGY)

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лоран О.Б., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Пушкарь Д.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ХИРУРГИЯ (SURGERY)

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Vadim U. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ (ENDOCRINOLOGY)

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор,
д.м.н. (Москва)
Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Петунина Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Petunina N.A., prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Трошина Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Фадеев В.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

КАРДИОЛОГИЯ

Лечение пациентов с артериальной гипертензией: как добиться результата и повысить приверженность

Р.И.Стрюк 8

Коморбидность – проблема XXI века. Новые возможности в арсенале врача при терапии коморбидных состояний

13

Принципы выбора фиксированных комбинаций антигипертензивных лекарственных средств

Т.Е.Морозова, Т.Б.Андрущишина, С.С.Андреев, М.А.Чукина 20

Терапия статинами и риск развития сахарного диабета: дискуссия продолжается

Р.С.Карпов, О.А.Кошельская 28

Современная антиагрегантная терапия у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска

Д.А.Напалков 36

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Болезнь Крона и адгезивно-инвазивные *Escherichia coli*: патогенетические параллели

И.В.Маев, Д.Н.Андреев, Д.В.Ракитина, Ю.П.Байкова, Е.С.Вьючнова, Е.Г.Лебедева 40

Современный взгляд на кардиальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Г.Л.Юренев, А.А.Самсонов, Т.В.Юренева-Тхоржевская 44

НЕВРОЛОГИЯ

Разрушение и перестройка внеклеточного матрикса в патогенезе острой очаговой ишемии головного мозга

Е.В.Константинова, М.Х.Шурдумова 50

ФТИЗИАТРИЯ

Туберкулез позвоночника: лучевая диагностика

Ю.А.Цыбульская, И.В.Шутихина 55

АНГИОЛОГИЯ

Варикозная болезнь: 20 лет спустя

А.И.Кириенко, С.Г.Гаврилов, И.А.Золотухин 60

УРОЛОГИЯ

Высокие дозы троспия хлорида у больных с гиперактивным мочевым пузырем вследствие неврологических заболеваний. Данные мультицентровой наблюдательной программы РЕСУРС

Г.Г.Кривобородов, Е.И.Тур, Н.С.Ефремов, М.Е.Школьников 64

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Роль дерматолога в ранней диагностике онкологических заболеваний

В.Г.Акимов 68

Взаимосвязь гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и интерстициального поражения легких при системной склеродермии

А.В.Сосновская, В.В.Фомин, М.В.Лебедева, Е.Н.Попова, Н.А.Мухин 73

Contents

CARDIOLOGY

Treatment of patients with hypertension: how to achieve results and increase commitment

R.I.Striuk 8

Comorbidity – the problem of the XXI century. New tools for practitioners in the treatment of comorbid conditions

13

Principles of selection of a fixed combination antihypertensive agents

T.E.Morozova, T.B.Andrushchishina, S.S.Andreev, M.A.Chukina 20

Statin therapy and the risk of developing diabetes: the debate continues

R.S.Karpov, O.A.Koshelskaya 28

Modern antiplatelet therapy in patients at high cardiovascular risk

D.A.Napalkov 36

GASTROENTEROLOGY

Crohn's disease and the adhesive-invasive *Escherichia coli*: pathogenetic parallels

I.V.Maev, D.N.Andreev, D.V.Rakitina, Yu.P.Baikova, E.S.Viuchnova, E.G.Lebedeva 40

Modern look at cardiac manifestations of gastroesophageal reflux disease

G.L.Yurenev, A.A.Samsonov, T.V.Yureneva-Tkhorzhetskaya 44

NEUROLOGY

The destruction and rebuilding of the extracellular matrix in the pathogenesis of acute focal cerebral ischemia

E.V.Konstantinova, M.Kh.Shurdumova 50

PHTHISIOLOGY

Tuberculosis of the spine: radiodiagnosis

Yu.A.Tsybulskaia, I.V.Shutikhina 55

ANGIOLOGY

Varicose veins: 20 years later

A.I.Kirienko, S.G.Gavrilov, I.A.Zolotukhin 60

UROLOGY

High doses of trespium chloride in patients with overactive bladder due to neurologic disease.

The multicenter observational program RESOURCE

G.G.Krivoborodov, E.I.Tur, N.S.Efremov, M.E.Shkolnikov 64

DERMATOLOGY

Dermatologist's role in the early diagnosis of oncologic diseases

V.G.Akimov 68

The association between gastroesophageal reflux disease and interstitial lung fibrosis in systemic sclerosis

A.V.Sosnovskaya, V.V.Fomin, M.V.Lebedeva, E.N.Popova, N.A.Muhin 73

Лечение пациентов с артериальной гипертензией: как добиться результата и повысить приверженность

Р.И.Стрюк✉

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

Артериальная гипертензия (АГ) в индустриально развитых странах, в том числе в России, занимает первое место по вкладу в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Основной целью ее лечения является максимальное снижение долгосрочного сердечно-сосудистого риска, что достигается, наряду с коррекцией модифицируемых факторов риска, проведением адекватной антигипертензивной терапии с учетом органо-протекции и метаболической нейтральности препаратов. Целевого уровня артериального давления можно достичь более ранним назначением комбинированной антигипертензивной терапии, в том числе в виде фиксированных комбинаций (ФК). Одной из таких ФК является Конкор АМ, содержащий бисопролол и амлодипин, который показал высокую клиническую эффективность, хорошую приверженность лечению и минимальное число побочных эффектов не только у пациентов с АГ, но и при сочетании АГ с другими коморбидными состояниями.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированная комбинация бисопролола и амлодипина.

✉ rstryuk@list.ru

Для цитирования: Стрюк Р.И. Лечение пациентов с артериальной гипертензией: как добиться результата и повысить приверженность. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 8–12.

Treatment of patients with hypertension: how to achieve results and increase commitment

R.I.Striuk✉

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

Arterial hypertension in industrialized countries, including Russia, has the highest contribution to the mortality from cardiovascular disease. The main goal of treatment is to maximize its long-term reduction in cardiovascular risk, which is achieved, along with the correction of modifiable risk factors, conduct adequate antihypertensive therapy based on organo and metabolic neutrality drugs. Target blood pressure level can be achieved earlier appointment combined antihypertensive therapy, including in the form of fixed combinations (FC). One of these is the FC Concor AM containing bisoprolol and amlodipine, which has shown high clinical efficiency, good adherence and the minimum number of side effects, not only in patients with hypertension, but also with a combination of hypertension with other comorbid conditions.

Key words: arterial hypertension, the fixed combination of amlodipine and bisoprolol.

✉ rstryuk@list.ru

For citation: Striuk R.I. Treatment of patients with hypertension: how to achieve results and increase commitment. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 8–12.

Артериальная гипертензия (АГ) в индустриально развитых странах, в том числе в России, занимает первое место по вкладу в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, но известно, что больные умирают не от самой АГ, а от ее осложнений. Так, по данным Фремингемского исследования у больных в возрасте 35–64 лет с АГ частота ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической болезни почек возрастает в 2 раза, инсульта – в 3 раза, хронической сердечной недостаточности – в 4 раза [1]. В настоящее время наблюдается значительный прогресс в информированности населения о необходимости контроля уровня артериального давления (АД), проведении адекватной антигипертензивной терапии (АГТ) и риске развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Вместе с тем недавно опубликованные результаты масштабного одноmomentного эпидемиологического исследования, проведенного в 12 регионах Российской Федерации и включающего 5,5 тыс. мужчин и 10 тыс. женщин, показали, что у 44% из них имела место АГ, при этом о наличии заболевания знали лишь 67,5% мужчин и 78,9% женщин, принимали антигипертензивные препараты (АГП) 39,5 и 60,9% соответственно, однако эффективно лечились только 41,4% мужчин и чуть более 50% женщин [2].

Медикаментозная АГТ

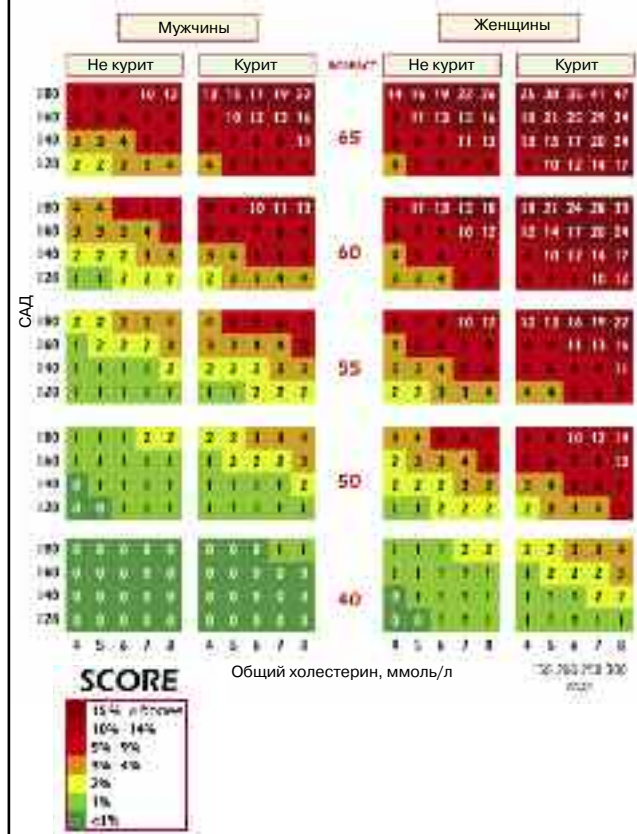
Рассматривая вопросы рациональной фармакотерапии АГ, эксперты Европейского общества кардиологов провозгласили важный тезис, обозначенный в последнем варианте клинических рекомендаций по ведению больных с АГ как «поворот в сторону взвешенного консерватизма», что, на наш взгляд, касается как целевых уровней АД, так и персонализированного медикаментозного воздействия. В частности,

отмечено, что целевой уровень систолического АД (САД) для всех больных должен быть ниже 140 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) – ниже 90 мм рт. ст., за исключением пациентов с сахарным диабетом, у которых надо стремиться к ДАД < 85 мм рт. ст., и у больных старше 80 лет АД целесообразно удерживать на чуть более высоком уровне (< 150/90 мм рт. ст.) [3].

Выбор рациональной фармакотерапии по-прежнему определяется с учетом демографических параметров, факторов риска (ФР) и ассоциированных клинических состояний, а также степени поражения органов-мишеней и суммарного риска ССО. Для оценки риска ССО наиболее востребованной является система SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), которая была разработана на основании результатов когортных проспективных исследований, проведенных в 12 странах Европы, в том числе в России, с участием 205 тыс. пациентов, у которых оценивался 10-летний риск развития смертельных случаев от всех заболеваний, связанных с атеросклерозом и АГ [4]. Это исследование началось с конца 1970-х годов, продолжалось 27 лет, и на основании полученных результатов были разработаны 2 модификации шкалы SCORE – для стран с низким и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Для расчета суммарного риска учитываются 2 немодифицируемых (пол, возраст) и 3 модифицируемых (статус курения, САД, уровень общего холестерина) ФР. Низким считается риск менее 5%, высоким – 5–10%, очень высоким – более 10% (см. рисунок) [5].

Медикаментозная АГТ предусматривает пациентам с низким или умеренным риском ССО проведение монотерапии, однако в клинической практике таких пациентов мало. Как правило, даже при наличии АГ 1–2-й степени у

Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, третья объединенная рабочая группа Европейского общества кардиологов и других европейских обществ по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике, 2012.



пациента чаще всего встречается 2 и более ФР, что по шкале SCORE соответствует среднему и/или более высокому риску ССО, при котором настоятельно рекомендован более ранний переход на комбинированную терапию как безоговорочный путь к успеху лечения.

Комбинированная АГТ, в том числе фиксированными комбинациями (ФК), имеет значительные преимущества перед монотерапией, прежде всего вследствие усиления антигипертензивного эффекта за счет разнонаправленного действия препаратов на основные патогенетические механизмы развития АГ, что увеличивает число пациентов со стабильным снижением АД, приверженность их лечению и, что не менее важно, снижает стоимость лечения. Кроме того, комбинация препаратов позволяет уменьшить дозу лекарственного средства, за счет чего уменьшается частота возникновения побочных эффектов, также такая терапия обеспечивает эффективную органопroteкцию и, соответственно, уменьшает риск и число ССО. Как показали исследования, ФК увеличивают приверженность пациентов и длительность терапии, что в целом способствует повышению эффективности лечения АГ [6]. Так, в метаанализе, включающем более 40 исследований, было показано, что комбинация 2 препаратов любых 2 классов чаще приводит к нормализации АД, нежели увеличение дозы 1 препарата до максимальной [7].

Результаты исследований

По данным исследования ПИФАГОР IV 70,7% врачей амбулаторно-поликлинического звена используют комбинированную АГТ, при этом отмечается нарастание частоты выбора ФК – 52,3% (против 43% в 2008 г.) [8]. Рациональными комбинациями АГП признаны сочетание тиазидных диуретиков с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), сартанами или антагонистами кальция (АК), а также сочетание АК с сартанами или ИАПФ и АК с β -адре-

ноблокаторами (β -АБ). В последних европейских рекомендациях двухкомпонентная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ИАПФ и сартанами признана нерациональной в связи с возрастанием риска развития гиперкалиемии, артериальной гипотонии и почечной недостаточности [3].

Как было отмечено в исследовании ПИФАГОР IV, лидирующее положение среди АК по приверженности врачей по-прежнему занимает амлодипин (32,6%), и его доля существенно не изменилась в сравнении с 2008 г. На сегодняшний день амлодипин – самый изученный АК с большой доказательной базой эффективности и безопасности, обеспечивающий снижение рисков развития ССО у больных АГ, в том числе с ИБС, и обладающий преимуществом в снижении риска развития инсультов [9, 10].

Дигидропиридиновые АК имеют преимущество при лечении пациентов с гипертрофией левого желудочка, бессимптомным атеросклерозом, заболеванием периферических артерий, а также у пожилых с изолированной систолической гипертензией как в монотерапии, так и в комбинации с другими АГП.

Механизм действия АК обусловлен торможением проникновения ионов кальция из экстрацеллюлярного пространства в мышечные клетки сердца и сосудов через медленные кальциевые каналы L-типа. Снижая концентрацию ионов Ca^{2+} в кардиомиоцитах и в клетках гладкой мускулатуры сосудов, они расширяют коронарные артерии, периферические артерии и артериолы, оказывают выраженное сосудорасширяющее действие. Эти препараты обладают способностью тормозить агрегацию тромбоцитов и модулировать выделение нейромедиаторов из пресинаптических окончаний. Будучи липофильными соединениями, при приеме внутрь большинство АК быстро абсорбируются, но в связи с эффектом «первого прохождения» через печень биодоступность их очень вариабельна. Исключение составляет, в частности, амлодипин, который медленно всасывается и обеспечивает длительный (24 ч и более) эффект, обусловленный периферической вазодилатацией и снижением вследствие этого периферического сосудистого сопротивления. Снижение же АД и уменьшение постнагрузки в свою очередь сопровождается уменьшением потребности миокарда в кислороде. Гипотензивный эффект амлодипина сочетается с умеренным диуретическим и натрийуретическим действием, что приводит к дополнительному снижению периферического сосудистого сопротивления и объема циркулирующей крови. Важным является то, что амлодипин снижает АД пропорционально дозе, в терапевтических дозах незначительно влияя на нормальное АД и не вызывая ортостатической гипотензии. Имеются данные в отношении антиатерогенного действия АК, которое, как считают исследователи, связано с антиоксидантными свойствами препаратов этой группы. Амлодипин является метаболически нейтральным АГП, что дает ему несомненное преимущество при лечении АГ у больных сахарным диабетом и другими метаболическими нарушениями [11–13]. Важнейшей особенностью амлодипина является церебропротективное действие – способность предотвращать инсульт. Согласно данным метаанализа FAngeli и соавт., включившего 13 крупных исследований и 103 793 пациентов с АГ, риск инсульта в группе дигидропиридиновых АК был достоверно ниже, чем при приеме других препаратов, независимо от степени снижения АД [14]. В трехлетнем исследовании PREVENT с включением 825 больных с ангиографическими признаками коронаросклероза, принимавших амлодипин, было показано достоверное уменьшение скорости прогрессирования атеросклероза сонных артерий (по показателю толщины интима-медиа при ультразвуковом исследовании) и снижение на 33% риска нестабильной стенокардии. Последующий анализ коронароангиограмм продемон-

стрировал, что амлодипин способствует обратному развитию атеросклероза в коронарных артериях в тех случаях, когда исходно имелся стеноз более 70% [15]. Замедление развития коронарного атеросклероза при лечении амлодипином показано также с помощью внутрикоронарной сонографии в исследовании CAMELOT [16]. Одновременно амлодипин снизил на 31% частоту неблагоприятных ССО (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, коронарная реваскуляризация, инсульт, необходимость госпитализации в связи со стенокардией, сердечной недостаточностью).

Побочные эффекты дигидропиридинов, в частности амлодипина, обусловлены вазодилатацией и активацией в ответ на это симпатoadренальной системы, проявлением чего могут быть головная боль, головокружение, покраснение кожи лица, ощущение жара, рефлекторная тахикардия, возможно появление отеков голеней, но эти побочные эффекты менее выражены при приеме амлодипина.

Амлодипин в качестве одного из компонентов входит в состав ФК Конкор АМ. Вторым компонентом этой ФК является бисопролол, которому, по результатам недавнего опубликованного фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР IV, отдают предпочтение 74,1% опрошенных врачей [8].

История применения β -АБ в кардиологии насчитывает уже более 40 лет, препараты этой группы используют для лечения АГ (в том числе при беременности, стенокардии, безболевой ишемии миокарда), тахикардии, сердечной недостаточности, гипертрофической кардиомиопатии, для вторичной профилактики после перенесенного инфаркта миокарда и хирургической реваскуляризации миокарда, а также в комплексной терапии некардиологических заболеваний – гипертиреоза, мигрени, портальной гипертензии и др.

Препараты этой группы, воздействуя на β_1 -рецепторы сердца, вызывают урежение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и снижение силы сокращений миокарда (отрицательный хронотропный и инотропный эффекты), что приводит к существенному уменьшению потребности миокарда в кислороде. β -АБ уменьшают автоматизм предсердий и желудочков, замедляют атриовентрикулярную проводимость, благодаря чему оказывают антиаритмическое действие. Как было уже отмечено, важнейшей характеристикой β -АБ является степень их кардиоселективности. Селективные β -АБ преимущественно воздействуют на β_1 -адренорецепторы сердца и в меньшей степени связываются с β_2 -адренорецепторами сосудов. Так, степень кардиоселективности (влияние на β_2/β_1 -адренорецепторы) у одного из старейших β -АБ атенолола равна 1:35, у метопролола – 1:20, у бисопролола – 1:75. Степень влияния β -АБ на рецепторы сосудов имеет важное клиническое значение. Известно, что катехоламины могут оказывать как сосудосуживающее (через α -адренорецепторы), так и сосудорасширяющее (через β_2 -адренорецепторы) воздействие на периферические артерии. В условиях, когда β_2 -адренорецепторы заблокированы, облегчается вазоконстрикторный эффект катехоламинов, опосредуемый через α -адренорецепторы. Таким образом, чем меньше кардиоселективность β -АБ, тем в большей степени заблокированы β_2 -адренорецепторы и тем более выражен вазоконстрикторный эффект, что проявляется повышением периферического сосудистого сопротивления, с которым связывают неблагоприятные метаболические эффекты β -АБ. В частности, вследствие уменьшения интенсивности кровотока в скелетных мышцах происходит снижение утилизации глюкозы и развивается инсулинорезистентность. Синдром инсулинорезистентности проявляется рядом других неблагоприятных метаболических эффектов – снижением уровня холестерина липопротеидов низкой

плотности, гипертриглицеридемией, снижением толерантности к глюкозе, в ряде случаев – гиперурикемией. Выраженность неблагоприятного влияния β -АБ на метаболические ФР тем меньше, чем больше кардиоселективность. В последние годы появились обнадеживающие данные о благоприятном воздействии высокоселективных β -АБ (бисопролол) у пациентов с бронхообструктивным синдромом разной этиологии [17, 18]. Однако остается ограничение их использования при заболеваниях периферических сосудов, брадикардии и атриовентрикулярных блокадах, так как они могут усугублять имеющиеся негативные проявления этих состояний.

Многочисленные исследования позволяют считать, что высокая ЧСС в покое является значимым ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от любой причины у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и у пациентов с АГ, причем у пациентов с АГ в целом ЧСС в покое выше, чем у похожих по характеристикам нормотензивных пациентов. И наоборот, низкая ЧСС в покое ассоциируется с меньшим риском развития ИБС и внезапной смерти [19]. При ретроспективном анализе результатов исследования PROfESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Stroke) было показано, что у пациентов, перенесших ишемический кардиоэмболический инсульт, исходно высокая ЧСС была достоверно связана с увеличением риска смерти от всех причин, в то время как низкая ЧСС ассоциировалась с лучшими показателями функциональной активности и когнитивных функций [20]. Результаты крупного метаанализа Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (31 исследование и общее число пациентов более 190 тыс.), опубликованного в 2008 г., продемонстрировали отсутствие различий по влиянию β -АБ, ИАПФ или АК на вероятность осложнений АГ как у пожилых больных (старше 65 лет), так и у больных более молодого возраста [21].

Наличие в ФК Конкор АМ бисопролола оказывает благоприятное воздействие на ЧСС, нивелируя потенциальный риск тахикардии вследствие воздействия амлодипина и брадикардии – соответственно, из-за влияния амлодипина. Кроме того, вариабельность дозировки этой ФК (5 мг бисопролола + 5 или 10 мг амлодипина, или 10 мг бисопролола + 5 или 10 мг амлодипина, причем таблетку можно еще и делить) позволяет достичь желаемого эффекта у большого числа пациентов. Эффективность ФК бисопролола и амлодипина убедительно была продемонстрирована в крупном исследовании, проведенном в Польше и включающем 4288 пациентов (по 50% мужчин и женщин, средний возраст 59 лет) с эссенциальной АГ, которые получали ФК в течение 6 мес в средней суточной дозе бисопролола 5,8 мг и амлодипина – 6,4 мг. Через 6 мес от начала исследования в целом по группе САД снизилось со 146,8 до 130,8 мм рт. ст., ДАД – с 87,9 до 78,6 мм рт. ст. и ЧСС – с 75 до 68 уд/мин, такая же положительная динамика была и у пациентов с сахарным диабетом типа 2 (21% всей когорты). Лечение завершили 3410 пациентов, из которых 82% продемонстрировали отличную и 15% – хорошую приверженность терапии. Побочные эффекты были зафиксированы у 63 (1,2%) пациентов: отек (29,5%), брадикардия (4,7%), незначительное головокружение (6,1%) и у 2 пациентов – серьезные неблагоприятные эффекты (фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность), потребовавшие отмены препарата [22].

Аналогичные данные были получены в другом, более масштабном исследовании, включающем 10 532 пациентов (48% – женщины и 52% – мужчины, средний возраст 59 лет) с АГ (из них 22% составили пациенты с сахарным диабетом типа 2), получавших ФК бисопролола и амлодипина, средняя доза которых на начальном этапе была 5,5 и 6,4 мг соответственно, через 6 мес лечения средняя доза бисопролола составила 5,8 мг, амлодипина – 6,4 мг. Через

6 мес САД снизилось в среднем с 147,3 до 130,9 мм рт. ст., ДАД – с 87,9 до 79,1 мм рт. ст., приверженность терапии составила более 82%. Только у 89 (0,7%) пациентов отмечались неблагоприятные побочные эффекты: отек лодыжек, головная боль, головокружение, тошнота, брадикардия [23].

Фиксированная комбинация бисопролола и амлодипина, как показали пилотные исследования, оказывает положительное влияние на эластичность крупных и амортизирующих сосудов, более выраженное у лиц с исходной ЧСС > 75 уд/мин. Авторы связывают это с тем, что при более низких значениях ЧСС происходит интерференция основной и возвратной пульсовой волны, и со способностью амлодипина положительно влиять на эластичность артерий [24]. Кроме того, через 24 нед терапии исследователи обнаружили двукратное достоверное снижение частоты «ночной гипертензии», двукратное достоверное увеличение частоты профиля *dipper*, а также достоверное снижение частоты профиля *nighth-peaker*: *dipper* – 69% ($p < 0,05$); *non-dipper* – 23% ($p < 0,05$); *nighth-peaker* – 8% ($p < 0,05$); *over-dipper* – 0%.

Убедительный гипотензивный эффект, минимальное количество побочных эффектов, хорошая переносимость и высокая приверженность пациентов лечению, продемонстрированные в амбулаторно-поликлинической практике, позволяют рекомендовать использование ФК бисопролола и амлодипина широкому кругу пациентов с АГ, в том числе с коморбидной патологией [24].

Таким образом, применение комбинированной АГТ в виде ФК бисопролола и амлодипина приводит к достижению целевого уровня АД у подавляющего большинства пациентов, вызывает мало побочных эффектов, требующих отмены препарата, что значительно повышает приверженность пациентов лечению и, в конечном итоге, отвечает основной стратегии терапии АГ – максимальному снижению долгосрочного сердечно-сосудистого риска.

Литература/References

1. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor. Prevention and treatment. JAMA 1996; 275: 1576.
2. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2014; 10: 4–12. / Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oshchepkova E.V. i dr. Rasprostranennost' faktorov riska serdечно-sosudistyx zabolevanii v rossiiskoi populiatsii bol'nykh arterial'noi gipertoniei. Kardiologiya. 2014; 10: 4–12. [in Russian]
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013; 34: 2159–219.
4. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002; 106 (25): 3143–421.
5. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003; 24: 987–1003.
6. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. Hypertension 2010; 55: 399–407.
7. Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. Am J Med 2009; 122 (3): 290–300.
8. Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б. и др. Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии в России: анализ приверженности врачей (по результатам исследования ПИФАГОР IV). Системные гипертензии. 2015; 1: 19–25. / Leonova M.V., Shteinberg L.L., Belousov Yu.B. i dr. Farmakoepidemiologiya arterial'noi gipertonii v Rossii: analiz priverzhennosti vrachei (po rezul'tatam issledovaniia PIFAGOR IV). Systemic Hypertension. 2015; 1: 19–25. [in Russian]

9. Lee S-A, Choi H-M, Park H-J et al. Amlodipine and cardiovascular outcomes in hypertensive patients: meta-analysis comparing amlodipine-based versus other antihypertensive therapy. *Korean J Intern Med* 2014; 29: 315–24.
10. Wang JG, Li Y, Franklin SS, Safar M. Prevention of stroke and myocardial infarction by amlodipine and angiotensin receptor blockers: a quantitative overview. *Hypertension* 2007; 50: 181–8.
11. Mancia G, Grassi. Combination treatment of hypertension. *High Blood Pressure* 1994; 5: 5–7.
12. Elliott W, Meyer P. Incident diabetes in clinical trial of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201–7.
13. Fleckenstein A, Tritthard H, Fleckenstein B et al. Pflügers Arch Physiol 1969; 307: 25.
14. Angeli F, Verdecchia P, Reboldi GP et al. Calcium channel blockade to prevent stroke in hypertension: meta-analysis of 13 studies with 103,793 subjects. *Am J Hypertens* 2004; 17 (9): 817–22.
15. Pitt B, Byington RP, Furberg CD et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000; 102: 1503–10.
16. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217–26.
17. Преображенский Д.В., Вышинская И.Д., Некрасова Н.И. Бисопролол – высокоселективный бета-адреноблокатор: клиническая фармакология и опыт при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Consilium Medicum*. 2010; 10 (11): 138–43. / Preobrazhenskii D.V., Vyshinskaya I.D., Nekrasova N.I. Bisoprolol – vysokoselektivnyi beta-adrenoblokator: klinicheskaya farmakologiya i opyt pri lechenii serdечно-sosudistykh zabolevaniy. *Consilium Medicum*. 2010; 10 (11): 138–43. [in Russian]
18. Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM et al. Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized cross-over trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55 (17): 1780–7.
19. Kjekshus JK. Comments on beta-blockers: heart rate reduction, a mechanism of action. *Eur Heart J* 1985; 6: 29.
20. Bohn M, Cotton D, Foster L et al. Impact of resting heart rate on mortality, disability, cognitive decline in patients after ischaemic stroke. *Eur Heart J* 2012; 33: 2804–12.
21. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008; 336: 1121–3.
22. Czarnecka D, Koch EMW, Gottwald-Hostalek U. Benefits of a fixed-dose combination of bisoprolol and amlodipine in the treatment of hypertension in daily practice: results of more than 4000 patients. *Curr Med Res Opin* 2015; 1–7.
23. Hostalek Ulrike, Czarnecka Danuta, Koch Ernst MW. Treatment of Hypertensive Patients with a Fixed-Dose Combination of Bisoprolol and Amlodipine: Results of a Cohort study with More Than 10,000 Patients. The Author (s) 2015. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>
24. Недогода С.В., Саласюк А.С., Цома В.В., Чумачек Е.В. Влияние фиксированной комбинации амлодипина и бисопролола на сосудистую эластичность у пациентов с артериальной гипертензией. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (10): 8–11. / Nedogoda S.V., Salasiuk A.S., Tsoma V.V., Chumachek E.V. Vliianie fiksirovannoi kombinatsii amlodipina i bisoprolola na sosudistuiu elastichnost' u patsientov s arterial'noi gipertenziei. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (10): 8–11. [in Russian]
25. Чесникова А.И., Сафроненко В.А., Коломацкая О.Е. Оценка эффективности фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина в амбулаторном лечении больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2014; 9: 7–23. / Chesnikova A.I., Safronenko V.A., Kolomatskaya O.E. Otsenka effektivnosti fiksirovannoi kombinatsii bisoprolola i amlodipina v ambulatornom lechenii bol'nykh s arterial'noi gipertoniei i ishemicheskoi bolezni'u serdtsa. *Kardiologiya*. 2014; 9: 7–23. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Стрюк Раиса Ивановна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней стоматологического фак-та ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: rstryuk@list.ru

Коморбидность – проблема XXI века. Новые возможности в арсенале врача при терапии коморбидных состояний

Для цитирования: Коморбидность – проблема XXI века. Новые возможности в арсенале врача при терапии коморбидных состояний. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 13–19.

Comorbidity – the problem of the XXI century. New tools for practitioners in the treatment of comorbid conditions

For citation: Comorbidity – the problem of the XXI century. New tools for practitioners in the treatment of comorbid conditions. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 13–19.

22–25 сентября в Москве состоялся Российский национальный конгресс кардиологов. В России 2015 год проходит под эгидой борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), что нашло свое отражение в работе форума. Обширная программа национального конгресса предлагала широкий выбор мероприятий: заседания, круглые столы, научные сессии, симпозиумы, на которых обсуждались научные и практические вопросы кардиологии, предлагались меры как по снижению смертности от ССЗ, так и их профилактике. В рамках конгресса при поддержке компании «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.» прошел симпозиум «Коморбидность – проблема XXI в. Новые возможности в арсенале врача при терапии коморбидных состояний». Со вступительной речью выступил академик Р.Г.Оганов. Докладчик назвал сосудистую коморбидность проблемой нынешнего столетия, обусловленной повсеместным старением населения и повышением эффективности профилактики и лечения острых и хронических заболеваний. Наличие нескольких нозологий у больного приводит к увеличению количества назначаемых ему лекарств, что существенно повышает нагрузку на печень и может привести к повреждению органа, которое в свою очередь усиливает риск осложнений ССЗ, образуя порочный круг. Цель симпозиума – определить стратегию лечения в сложных ситуациях, отягощенных наличием коморбидности.

Атеросклероз – болезнь печени



О.М. Драпкина, доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России

Свое выступление О.М.Драпкина начала с цитаты легендарного ученого Р.Хавела: «Атеросклероз – болезнь печени» – и в подтверждение привела ряд доказательств. Во-первых, липопротеиды (ЛП) зарождаются в печени, где они синтезируются из ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП). Во-вторых, основные белковые переносчики ЛП также имеют то или иное отношение к печени. Третий, очень важный пункт – регуляция холестерина (ХС) и особенно уровня ЛП низкой плотности (ЛПНП) невозможна без активации и экспрессии ЛПНП-рецепторов. «Опираясь на эти три пункта, – сказала Оксана Михайловна, – можно с некоторым допущением заявить, что атеросклероз – болезнь печени. Самое главное – печень играет центральную роль в транспорте как экзогенного ХС, так и эндогенных ЛП» (рис 1).

На рис. 1 схематично представлены ключевые моменты метаболических превращений ХС в организме. Важную роль как при экзогенном поступлении, так и эндогенном его образовании из ацетилкоэнзима А (ацетил-КоА) играет печень. При нарушении процессов транспорта ХС в периферические ткани и обратного его захвата в печень наблюдается развитие гиперхолестеринемии и как следствие – атеросклероза. Рассмотреть влияние процессов, происходящих в печени, на состояние сердечно-сосудистой системы О.М.Драпкина предложила на модели неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). По данным эпидемиологических исследований (С.Т.Калашников) о распростра-

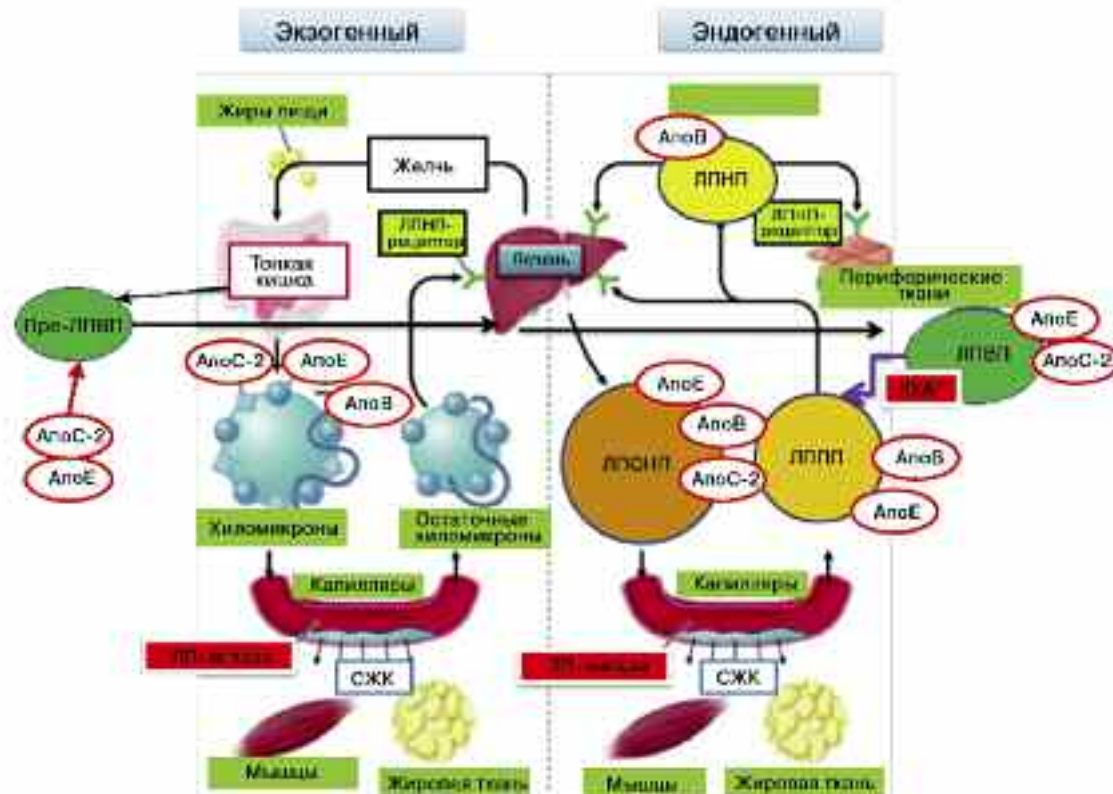
ненности НАЖБП в Российской Федерации, выяснилось, что она приближается к 30%. В то же время 1/3 мирового населения страдают гипертонией, 1/3 – ожирением, 1/3 – НАЖБП, сахарным диабетом – приблизительно те же цифры, т.е. в каком-то коморбидном пациенте все эти заболевания пересекаются и все это необходимо лечить.

НАЖБП – жировая инфильтрация (стеатоз) печени, доказанная по данным визуальных тестов или гистологии в отсутствие злоупотребления алкоголем, использования стеатогенных лекарственных препаратов или наследственных заболеваний. Эволюция заболеваний печени от нормального состояния через стеатоз, стеатогепатит может привести к гепатоцеллюлярной карциноме, фиброзу, циррозу. Однако основной причиной смерти большинства этих больных будут инсульт, инфаркт, нарушение ритма (чаще всего фибрилляция предсердий), сердечная недостаточность. Оксана Михайловна обратила внимание слушателей на сходство факторов, провоцирующих как НАЖБП, так и заболевания сердечно-сосудистой системы: ожирение, сахарный диабет типа 2, дислипидемия, метаболический синдром и др.

На пути от «жирной» печени к ССЗ (рис. 2) отмечается множество деталей, которые оцениваются с точки зрения сосудистого риска.

Среди известных маркеров субклинического атеросклероза: толщина комплекса интима–медиа, коронарный кальций, снижение лодыжечно-плечевого индекса, скорости распространения пульсовой волны, уровень С-реактивного белка (СРБ) – не хватает еще одного – НАЖБП. В доказательство Оксана Михайловна привела данные литературы, подтверждающие статистически достоверные изменения маркеров атеросклероза при НАЖБП. Она подчеркнула, что при НАЖБП создаются уникальные условия для изменения обмена ХС. В норме в печени за сутки синтезируется около 1 г ХС, из которого потребляется 300–500 мг. Единственный способ избавиться от излишков ХС – это выброс желчи. ХС может синтезироваться с помощью ацетил-КоА-редуктазы при помощи фермента редуктазы гидроксиметил-глутарового кофермента А (ГМК-КоА-редуктазы), или он может захватываться из ЛПНП. В норме чем выше активность ГМК-КоА-редуктазы, тем больше синтезируется ХС, тем больше он захватывается из кровеносного русла.

Рис. 1. Транспорт ХС в организме.

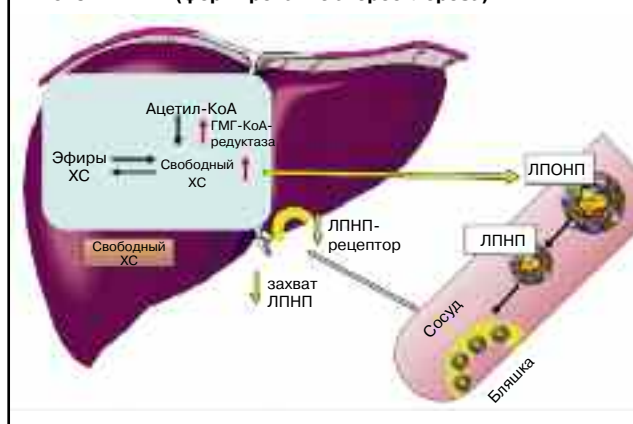


Примечание. Апо – аполипопротеин, ЛПНП – ЛП промежуточной плотности, СЖК – свободные жирные кислоты, ЛХАТ – лецитинхолестеринацилтрансфераза.

Рис. 2. Путь от НАЖБП к ССЗ.



Рис. 3. НАЖБП (формирование атеросклероза).



При НАЖБП активность ГМК-КоА-редуктазы значительно выше, соответственно, больше синтезируется ХС, но ожидаемого увеличения экспрессии ЛПНП не происходит, наоборот, отмечается ее снижение. Таким образом, при НАЖБП уровень общего ХС повышается за счет увеличения синтеза ГМК-КоА-редуктазы, снижения захвата ЛПНП-рецепторами, выведения с желчью и транспорта ХС. Помимо количественного изменения уровня ХС происходит качественное изменение ЛПНП и ЛПОНП. У лиц с НАЖБП в 5 раз выше ЛПОНП очень больших размеров, они перенасыщены триглицеридами (ТГ), поэтому очень быстро гидролизуются. А концентрация мелких ЛПНП гораздо выше при НАЖБП, чем в контрольной группе. Именно поэтому жир в печени начинает сам работать как жировой компонент. Таким образом, «жирная» печень содержит огромное количество ТГ, пытаясь освободиться от которых она синтезирует большое количество ЛПОНП, стремящихся в кровеносное русло и гидролизующихся на мелкие агрессивные ЛПНП (рис. 3). Докладчик напомнила, что свободный ХС является очень токсичным соединением, способным

усугублять те патологические изменения, которые присутствуют у пациента с НАЖБП.

Дислипидемия при НАЖБП имеет свои особенности (повышение ТГ, АпоВ-100, мелких плотных ЛПНП, активности печеночной липазы; снижение ЛП высокой плотности – ЛПВП, АпоА-1, активности ЛП-липазы), на каждую из которых врачи имеют возможность медикаментозного воздействия. Существуют разные комбинации терапии: статин + фибрат, статин + эзетимиб, статин + никотиновая кислота, статин + омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, статин + урсодезоксихолевая кислота. В каждом конкретном случае применяется определенная комбинация. В заключение О.М.Драпкина сделала следующие выводы:

- Печень играет центральную роль в метаболизме ХС и ЛП.
- В печени располагаются ЛПНП-рецепторы.
- В печени расположены основные мишени лечения атеросклероза (ГМК-КоА-редуктаза, PCSK9).
- При НАЖБП повышен уровень ХС, ЛПНП и отмечают качественные изменения ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП.

Неотложная терапия пароксизмальных тахикардий



Ю.А.Бунин, профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

Первую часть доклада профессор Ю.А.Бунин посвятил общим принципам неотложной терапии аритмий, которые выстроены с учетом ряда факторов, в том числе и наличия коморбидности. По словам докладчика, этот термин не является чем-то новым для российских медиков: уже более 30 лет назначение медикаментозного лечения проводится с учетом сочетанной патологии. При выборе методов терапии нарушений ритма сердца важное значение имеет клиническая картина: если пароксизмальная тахикардия сопровождается тяжелыми гемодинамическими нарушениями (отек легких, сердечная астма, снижение артериального давления и др.), необходимо применять электрические технологии: электроимпульсная терапия, электрокардиостимуляция. В случае редких непродолжительных асимптомных (малосимптомных) пароксизмальных тахикардий лечение не требуется. При выборе антиаритмического препарата следует учитывать:

- вид аритмии;
- действенность антиаритмика и его побочные реакции;
- состояние сократительной функции миокарда;
- наличие или отсутствие дополнительных путей предсердно-желудочкового проведения;
- функцию синусового узла, состояние проводящей системы сердца;
- продолжительность тахикардии, основное заболевание и др.

Наиболее эффективными препаратами для купирования самого частого нарушения ритма сердца – ФП – являются пропafenон и не зарегистрированный в России флекаинид (ESC – European Society of Cardiology, 2010). Эффективность пропafenона составляет 60–72%, ибутилида – 67–75%, амиодарона – 52–65%. Новокаиномид из-за низкой эффективности (20–40%) рекомендован ESC только для купирования ФП у пациентов с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта. Амиодарон нецелесообразно использовать для быстрой кардиоверсии фибрилляции предсердий – ФП (исключение – хроническая сердечная недостаточность и острый коронарный синдром), так как эффект при внутривенном введении наступает только через несколько часов, ибутидил имеет IIb класс показаний из-за риска развития полиморфной желудочковой тахикардии – ЖТ (torsades de pointes; ESC 2010). Рекомендованы следующие режимы внутривенного введения препаратов при ФП и трепетании предсердий, предсердных тахикардиях:

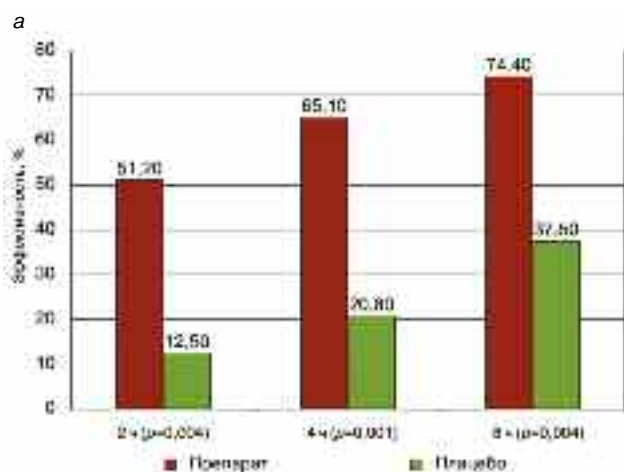
- пропafenон (2 мг/кг за 10 мин, выход инъекционного пропafenона в России ожидается в ближайшее время);
- флекаинид (2 мг/кг в течение 10 мин);
- амиодарон (5 мг/кг в течение 1 ч, затем 50 мг/ч);
- ибутидил (1 мг за 10 мин);
- новокаиномид (1,0–1,5 г – 17 мг/кг, инфузия со скоростью 30–50 мг/мин) – не рекомендован ESC.

Пропafenон и флекаинид помимо внутривенного введения можно применять перорально: пропafenон – 450–600 мг, флекаинид – 200–300 мг. Так называемая стратегия «таблетка в кармане», или, как заметил Юрий Андреевич, предложенный отечественный аналог «таблетка в кошельке» – очень удобный и функциональный вариант. К сожалению, он пока не нашел широкого распространения в России, хотя у данной формы очень высокая эффективность самостоятельного купирования приступа.

На рис. 1, а приведены собственные данные плацебо-контролируемого исследования эффективности «таблетки в кошельке» 600 мг пропafenона (Пропанорм®): наблюдение свыше 8 ч демонстрирует высокую эффективность – 74%; результат появляется уже через 2 ч. Препарат можно принимать однократно 4 таблетки по 150 мг (600 мг) или

Рис. 1. Купирование ФП пропafenоном и флекаинидом.

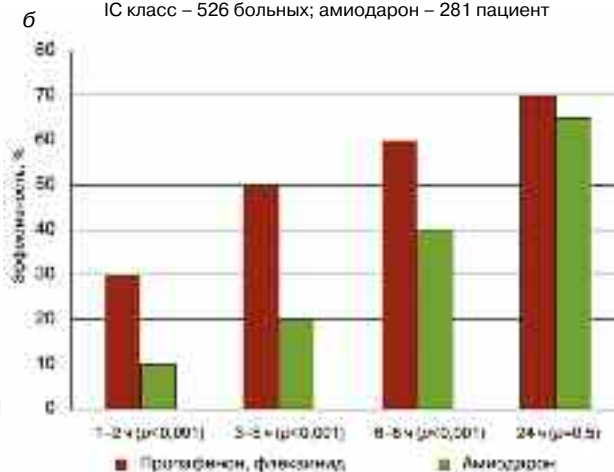
Эффективность однократного перорального приема 600 мг пропafenона при купировании пароксизмальной ФП (n=50) Пропанорм® («ПРО.МЕД.ЦС. ПРАГА a.o.»)



Bunin Yu, Anfalova L. Europace 2005; 1.

Эффективность антиаритмиков IC класса (70% – пропafenон; 30% – флекаинид) и амиодарона в купировании ФП (метаанализ 9 исследований)

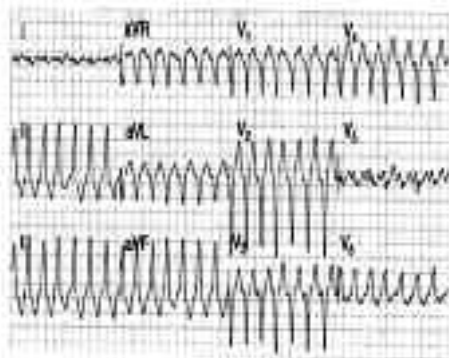
IC класс – 526 больных; амиодарон – 281 пациент



Chevalier P et al. JACC 2003; 41: 255–62.

Рис. 2. Идиопатическая ЖТ из выносящего тракта правого желудочка.

Электрокардиограмма идиопатической ЖТ из выносящего тракта правого желудочка («БЛВ-тип» с отклонением электрической оси вправо)



Лечение идиопатической ЖТ из выносящего тракта правого желудочка

1. Выделяют два клинических варианта данной аритмии: **пароксизмальный и непрерывно рецидивирующий**.
2. Электрофизиологический механизм развития – **поздние постдеполяризации**.
3. Гемодинамические нарушения встречаются редко – **прогноз хороший**. При непрерывно рецидивирующем варианте может развиваться **кардиомиопатия**.
4. **Купирование: аденозинтрифосфат (аденозин); аденозинчувствительная ЖТ.**
5. Профилактика пароксизмов: **β-адреноблокаторы, верапамил**. При их неэффективности – **антиаритмики IC и III классов или радиочастотная абляция** (эффект – 60–80%).

450 мг, если больной не старше 60–70 лет и весит не менее 60 кг, но при одном условии: первое купирование должно проходить в присутствии врача. Это необходимо для оценки результативности действия и наличия побочных эффектов, хоть и незначительных (подташнивание, головная боль), но которые также необходимо учитывать.

На рис 1, б показано сравнение действенности антиаритмиков IC класса (70% – пропafenон; 30% – флекаинид) и амиодарона в купировании ФП (метаанализ 9 исследований). Эффективность пропafenона и флекаинида наступает через 30–40 мин при внутривенном введении, тогда как результативность амиодарона наступает только через 6–8 ч, а сравниваемая с пропafenоном – только через 24 ч.

При ЖТ довольно сложно определить наиболее эффективный препарат: новокаинамид – 4–68%, лидокаин – 33–51%, амиодарон – 48–60%. Из-за медленного наступления эффекта для экстренного купирования амиодарон используется редко. Применение более эффективного новокаинамида ограничено из-за вызываемых осложнений: гипотензия, удлинение QT, «улучшение» атриовентрикулярного проведения, – препарат запрещен к использованию у больных с систолической дисфункцией левого желудочка. В связи с этим на первый план выходит применение менее действенного лидокаина.

Вторая часть доклада была посвящена лекарственной терапии при разных формах нарушения сердечного ритма. Ю.А.Бунин отметил расширение показаний в новых реко-

мендациях ESC для антиаритмиков IC класса, назвав его Ренессансом, эпохой Возрождения данной группы препаратов. Показаниями к их применению являются ЖТ (идиопатические, каналопатии; рис. 2), нарушения функции синусового узла (синдром брадикардии-тахикардии).

Комментируя рекомендации ESC 2012 по купированию ФП, Ю.А.Бунин отметил, что применение инъекционного новокаинамида с появлением инъекционной формы пропafenона сойдет практически на нет, поскольку пропafenон значительно эффективнее, чем новокаинамид, и не имеет свойственных новокаинамиду нежелательных эффектов. Амиодарон должен вводиться очень медленно: 5 мг/кг внутривенно в течение 60 мин, затем внутривенная инфузия – 50 мг/ч (не более 2 г/сут).

В заключительной части доклада Юрий Андреевич обратил внимание слушателей на проблему терапии аритмий при ведении беременности. Он подчеркнул, что в этом случае не рекомендуется использовать новый малоэффективный и токсичный антиаритмик – дронедазон, отечественные антиаритмики IC класса – аллапинин, этагизин, этмозин, так как не изучалась их безопасность при беременности, а также новые оральные антикоагулянты – дабигатран, апиксабан и ривароксабан (фетотоксичны). Антиаритмики категории D (Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, Food and Drug Administration – FDA) – амиодарон и т.п. – применяются только при лечении жизнеопасных аритмий, когда другие препараты или немедикаментозные методы лечения невозможны.

Купирование и профилактика аритмий с учетом коморбидной патологии. Инъекционный Пропанорм® – новый препарат на российском рынке



О.Н.Миллер, доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Тема выбора антиаритмической терапии (ААТ) у коморбидных пациентов была продолжена в докладе профессора О.Н.Миллер. Коморбидность – сочетание у одного больного двух и/или более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных или совпадающих по времени у одного пациента вне зависимости от активности каждого из них. На этапе первичной медицинской помощи лица с наличием одновременно нескольких заболеваний являются скорее правилом, чем исключением, и выбор адекватной терапии в ряде случаев сопряжен с определенными сложностями. На конкретных клинических примерах О.Н.Миллер продемонстрировала типичные ошибки, возникающие в повседневной практике при выборе антиаритмического препарата (ААП).

Клинический случай

Пациентка 22 лет, жалобы на перебои в работе сердца, замирания, что сопровождается чувством страха, нехватки воздуха, «комка в горле», тревожными мыслями. Электрокардиограмма (ЭКГ): зарегистрирована желудочковая экстрасистолия – ЖЭС (по Холтеровскому мониторингу ЭКГ – 12 456 ЖЭС). Эхокардиограмма: левое предсердие 37 мм, задняя стенка левого желудочка 10,5 мм, межжелудочковая перегородка 11 мм, фракция выброса (ФВ) 62%. Заболевания: пролапс митрального клапана, остеохондроз межпозвоночных дисков, дискинезия желчевыводящих путей.

По поводу нарушений сердечного ритма (НСР) назначен амиодарон 600 мг/сут на 14 дней, затем – поддерживающая доза 100 мг/сут. У больной развивается амиодарон-ассоциированное состояние, в данном случае тиреотоксикоз, что вызывает отмену амиодарона и проведение тиреостатической терапии. Какие выводы следует сделать из данного случая?

Рис. 1. Тактика ведения больных с аритмиями.



При назначении амиодарона пациенту с органическим заболеванием сердца и имеющим угрожающие жизни желудочковые аритмии необходимо помнить, что применение данного препарата приводит к развитию «местного» гипотиреоза в сердечной мышце. И если планируется длительная терапия, то необходимо проверить функцию щитовидной железы. В 51% случаев применения амиодарона выявляется сопутствующая патология щитовидной железы, т.е. амиодарон выявляет скрытую дисфункцию щитовидной железы. Амиодарон-ассоциированный гипотиреоз или тиреотоксикоз возникает в 1–5% случаев. Общая частота нежелательных эффектов (фотодерматоз, пигментная кератопатия, пневмонит, гепатит, расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, неврологическая симптоматика и т.д.) при применении амиодарона колеблется от 17 до 70%. Если у пациента отсутствует заболевание со стороны сердечно-сосудистой системы или оно минимально, не стоит начинать лечение с амиодарона (рис. 1).

Довольно распространенной ситуацией является сочетание у пациента артериальной гипертензии (АГ) и фибрилляции предсердий (ФП). Алгоритм выбора ААП в этом случае показан на рис. 2.

О.Н.Миллер обратила внимание, что и в данной клинической ситуации амиодарон занимает последнюю позицию, уступая ААП IC класса пропафенону (Пропанорм®). Пропафенон занимает прочное место и в международных, и в российских рекомендациях, имеет высокую доказательную базу (проведено 1592 исследования).

При разборе истории болезни пациента, страдающего АГ, алкогольным стеатозом и НСР (ЖЭС + персистирующая форма ФП) и получающего в качестве ААП амиодарон, Ольга Николаевна привела новейшие данные исследования, подтверждавшие его гепатотоксичность (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4295889>). Целью было определение связи между использованием ААП (пропафенон, хинидин, мексилетин, прокаинамид, амиодарон) и риском развития злокачественных новообразований печени и внутрипеченочных желчных протоков (ЗНПВЖП). По итогам исследования амиодарон был признан единственным значительным фактором риска развития ЗНПВЖП среди всех упомянутых

Рис. 2. Сохранение синусового ритма у пациентов с ФП и АГ.



Рис. 3. Купирование пароксизма ФП. Стратегия «таблетка в кармане» [1, 2].



ААП, впервые было сообщено о прямой связи между применением амиодарона и ЗНПВЖП.

Сложность выбора ААП может возникнуть у врачей в случае возникновения пароксизма ФП у пациентов с тиреотоксикозом, так как пациенты, зная о заболевании щитовидной железы, отказываются от применения амиодарона. Однако в этом случае купировать ФП можно и нужно амиодароном, если есть показания. Вторым рекомендованным в такой ситуации препаратом, присутствующим на российском фармацевтическом рынке, является пропafenон. В настоящее время он используется только как стратегия «таблетка в кармане», но к декабрю ожидается выход инъекционной формы препарата. Эффективность стратегии «таблетка в кармане» была показана в исследовании (рис. 3).

При сравнении эффективности амиодарона (внутривенно), флекаинида (таблетки), пропafenона (внутривенно, таблетки) при купировании ФП в промежутке до 8 ч лучшие результаты продемонстрировали препараты IC класса: 76% – пропafenон в таблетках, 75% – флекаинид в таблетках, пропafenон внутривенно против 57% амиодарона внутривенно [3]. Таким образом, для восстановления синусового ритма можно использовать и стратегию «таблетка в кармане», и внутривенное введение препаратов этого класса. Решая вопрос о выборе препарата для сохранения синусового ритма, О.Н.Миллер подчеркнула, что следует обратить внимание на то, что хотя амиодарон более эффективен в поддержании синусового ритма, чем соталол, пропafenон, флекаинид или дронедазон, однако, учитывая токсический профиль, его следует использовать в случаях, когда другие ААП неэффективны или противопоказаны (1 А/С) [1, 2].

Антиаритмические эффекты пропafenона были проанализированы в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании в 2015 г. [4], которое показало, что:

- Пропafenон обладает антиаритмическим эффектом как IC, так и II класса.
- 600 мг пропafenона, т.е. доза, показанная в современных рекомендациях для кардиоверсии ФП, вызывает клинически значимую β -блокаду.
- Однократная доза 600 мг также подходит для кардиоверсии пароксизмальной ФП у больных со структурной болезнью сердца, поскольку β -адреноблокаторы (β -АБ) явно показаны при лечении ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности [4].

Вниманию слушателей профессор О.Н.Миллер предложила клиническую ситуацию, связанную с риском аритмий сердца при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Применение глюкокортикостероидов и агонистов β -адренорецепторов при терапии ХОБЛ способствует значительному риску ФП, наджелудочковых и желудочковых аритмий. Наиболее часто у лиц с ХОБЛ встречается предсердная аритмия. Очаговая предсердная аритмия, как правило, не купируется аденозинтрифосфатом, вагусными приемами и ЭС. При стабильной гемодинамике с целью урежения частоты сердечных сокращений у пациентов с ХОБЛ применяются верапамил, дилтиазем, β -АБ, но в период обострения β -АБ противопоказаны. Хорошим купирующим эффектом обладают ААП IA, IC класса (пропafenон), поэтому появление в скором времени его инъекционной формы будет мощным подспорьем и врачам скорой помощи, и врачам приемных отделений. При нарушениях гемодинамики применяют электрическую кардиоверсию (мощность разряда 50–100 Дж).

В заключение доклада профессор О.Н.Миллер сделала выводы:

- Одним из наиболее противоречивых вопросов в кардиологии является лечение аритмий!
- На сегодня целью ААТ должно быть не только и не столько устранение самой аритмии, сколько улучшение качества жизни пациента с гарантией безопасности этого лечения.
- Отсутствие единого комплексного научного подхода к оценке коморбидности влечет за собой пробелы в клинической практике.
- Не может остаться незамеченным отсутствие коморбидности в систематике заболеваний, представленных в Международной классификации болезней 10-го пересмотра.

Медикаментозная профилактика аритмий сердца: вопросы эффективности и безопасности, коморбидность

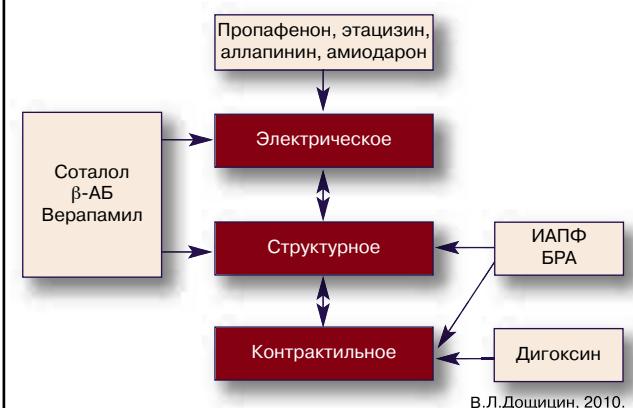


В.Л.Дощицин,
доктор медицинских наук,
профессор, ГБОУ ВПО
«Российский национальный
исследовательский
медицинский университет
им. Н.И.Пирогова»
Минздрава России, Москва

Продолжая общую тему терапии аритмий при коморбидных состояниях, В.Л.Дощицин в заключительном докладе сделал акцент на безопасность антиаритмических

препаратов (ААП). Докладчик подчеркнул, что основными проблемами аритмологии становятся суправентрикулярные аритмии, существенно влияющие на качество жизни, и внезапная аритмическая смерть. Анализ этиологии фибрилляции предсердий (ФП) показал, что чаще причинами их возникновения являются гипертоническая болезнь – ГБ (29–56%), ишемическая болезнь сердца – ИБС (10–55%), идиопатическая фибрилляция (5–35%), ревматические пороки (4–23%), гипертиреоз (4–11%). Обобщая имеющиеся данные, можно составить словесный портрет пациента с ФП: пожилой мужчина с ГБ и/или ИБС, употребляющий алкоголь. При анализе причин внезапной аритмической смерти: 90% – ИБС, 10% – гипертрофия желудочков сердца, воспалительные, дегенеративные, токсические и другие поражения миокарда, первичные поражения проводящей системы сердца, электрофизиологические нарушения. Таким образом, очевидно доминирующее значение ГБ и ИБС.

Рис. 1. Ремоделирование предсердий и препараты для лечения мерцательной аритмии.



В.Л.Дощицин, 2010.

В случае присоединения к этой морфологической базе аритмий они могут значительно отягощать прогноз. К потенциально злокачественным аритмиям относятся:

- желудочковая пароксизмальная тахикардия;
- мерцание предсердий;
- трепетание предсердий;
- суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия.

В.Л.Дощицин продемонстрировал, каким образом ГБ и сердечная недостаточность могут влиять на возникновение ФП: электрическое ремоделирование (укорочение эффективного рефрактерного периода) приводит к структурному изменению (вызывает дилатацию) и затем к контрактильному ремоделированию (снижению сократимости). И чем дольше предсердие находится в состоянии фибрилляции, тем больше оно склонно ее поддерживать по причине процессов электрического ремоделирования и тем сложнее разорвать возникший замкнутый круг. Однако попытки воздействия на каждое звено в настоящее время предпринимаются (рис. 1).

Для медикаментозной профилактики рецидивирования ФП применяются пропafenон, амиодарон, соталол, имеющие доказательную базу, также довольно широко используются этагизин, аллопуринол, хотя эти препараты менее изучены. Дизопирамид и дронадарон не применяются. Исследование, проведенное в ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский центр им. В.А.Алмазова» Минздрава России, показало, что сравнительная эффективность основных ААП: амиодарона, соталола, пропafenона – практически одинакова, однако они существенно различаются по

безопасности (рис. 2), поэтому по соотношению эффективность/безопасность на 1-е место выходит пропafenон.

Эффективность препарата при купировании и профилактике пароксизмов ФП доказана в международных и отечественных исследованиях. Он входит в международные рекомендации по ведению больных с ФП, имеет низкую частоту побочных эффектов, заставляющих прекращать прием препарата. Пропafenон эффективен при ФП у пациентов с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта и при лечении желудочковых аритмий.

Владимир Леонидович уделит внимание вопросу о возможности назначения пропafenона лицам с ИБС, на который американские рекомендации дают отрицательный ответ. Однако существующее утверждение, что ААП I класса рекомендуются больным без выраженных органических изменений сердца, подразумевает применение препаратов данного класса препаратов в случае отсутствия таких изменений, как:

- сердечная недостаточность III стадии, IV функционального класса, фракция выброса (ФВ) левого желудочка менее 40%;
- острые формы ИБС, перенесенный инфаркт, стенокардия III–IV функционального класса, аортокоронарное шунтирование;
- гипертрофия левого желудочка более 1,4 см.

Артериальная гипертензия (АГ), хронические формы ИБС, пороки сердца и т.д. не являются противопоказанием к назначению этих средств, если не приводят к указанным изменениям. Подтверждение сказанному – результаты отечественного исследования ПРОСТОР – «Эффективность и безопасность применения пропafenона (ПРОпанорма) у лиц с пароксизмальной и/или персистирующей формами фибрилляции предсердий и хронической Сердечной недостаточностью с сохраненной систолической функцией левого желудочка». Лица с ГБ с умеренно выраженной сердечной недостаточностью без систолической дисфункции левого желудочка принимали пропafenон или амиодарон для профилактики пароксизмов ФП. Был накоплен и проанализирован большой материал, позволивший сделать следующие выводы:

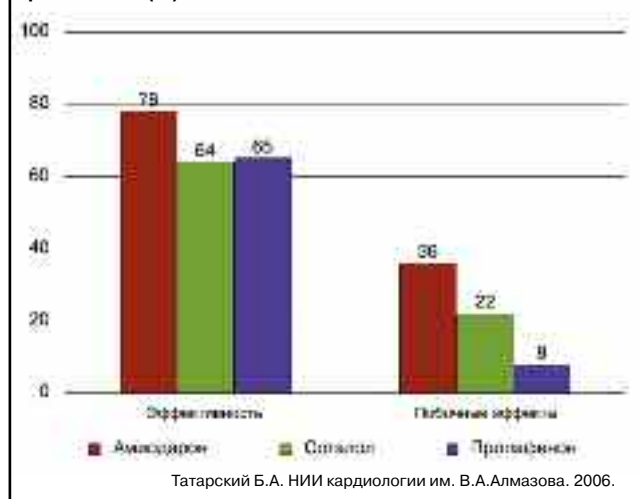
- Пропанорм®, как ААП IC класса, не ухудшает показатели гемодинамики у пациентов с АГ, ИБС, хронической сердечной недостаточностью с сохраненной систолической функцией.
- Антиаритмическая эффективность Пропанорма через 12 мес составляет 54,2% и не уступает таковой при применении Кордарона (52,9%).
- При отсутствии постинфарктной кардиопатии с ФВ<40% Пропанорм® может быть использован в качестве ААП, при необходимости в сочетании с β-адреноблокаторами (β-АБ).
- Пропанорм® более безопасен по сравнению с Кордароном в отношении нежелательных явлений (2% против 31,6%).

В заключение В.Л.Дощицин рассказал об альтернативных методах лечения аритмий. Так, например, по его словам, довольно интенсивно в настоящее время используется методика абляции предсердий. Целью всех антиаритмических методов являются уменьшение симптомов аритмии, улучшение качества жизни, устранение гемодинамических нарушений, улучшение прогноза: *noli nocere* – не навреди.

Литература/References

1. Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. 2012. / Rekomendatsii Evropeiskogo obshchestva kardiologov po diagnostike i lecheniiu fibrillatsii predserdi. 2012. [in Russian]
2. Alboni P, Botto GL et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. N Engl J Med 2004; 351: 2384–91.
3. Sestito A, Molina E. Atrial fibrillation and the pharmacological treatment: the role of propafenone. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2012; 16: 242–53.
4. Stoschitzky K et al. Propafenone shows class Ic and class II antiarrhythmic effects. Europace 2015.

Рис. 2. Сравнительная эффективность и безопасность разных ААП (%).



Принципы выбора фиксированных комбинаций антигипертензивных лекарственных средств

Т.Е.Морозова[✉], Т.Б.Андрущишина, С.С.Андреев, М.А.Чукина

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

Артериальная гипертензия остается краеугольным камнем сердечно-сосудистого континуума. Все большее число пациентов получают комбинированную антигипертензивную терапию для достижения целевых цифр артериального давления, расширяются показания для комбинированной терапии в дебюте лечения. Постоянно растет рынок фиксированных комбинаций (ФК) антигипертензивных препаратов. В статье приведен обзор ФК, зарегистрированных в Российской Федерации, рассматриваются клинические ситуации для преимущественного назначения той или иной ФК. Более подробно анализируются ФК, включающие блокатор рецепторов ангиотензина II и диуретики, в частности, обсуждаются преимущества ФК, включающих блокатор рецепторов ангиотензина II азилсартана медоксомил и тиазидоподобный диуретик хлорталидон.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, фармакотерапия, комбинированная фармакотерапия, фиксированные комбинации, блокаторы рецепторов ангиотензина, тиазидные и тиазидоподобные диуретики, азилсартана медоксомил, хлорталидон, обзор.

[✉]temorozova@gmail.com

Для цитирования: Морозова Т.Е., Андрущишина Т.Б., Андреев С.С., Чукина М.А. Принципы выбора фиксированных комбинаций антигипертензивных лекарственных средств. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 20–27.

Principles of selection of a fixed combination antihypertensive agents

T.E.Morozova[✉], T.B.Andrushchishina, S.S.Andreev, M.A.Chukina

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Bol'shaya Pirogovskaya, d. 19

Hypertension remains the cornerstone of the cardiovascular continuum. An increasing number of patients receiving combination antihypertensive therapy to achieve target blood pressure, expanding indications for combination therapy at the onset of treatment. Constantly growing market of fixed combinations (FC) of antihypertensive drugs. The article gives an overview of the FC, registered in the Russian Federation, discussed the clinical situation for the purpose of the pre-emptive or other FC. A more detailed analysis of FC, including angiotensin receptor blocker II, and diuretics, in particular, discusses the benefits of FC, including angiotensin receptor blocker II azilsartan and thiazide diuretic chlorthalidone.

Key words: hypertension, antihypertensive therapy, pharmacotherapy, combination pharmacotherapy, fixed dose combinations, angiotensin II receptor blockers, thiazide diuretics, thiazide-like diuretics, azilsartan medoxomil, chlorthalidone, review.

[✉]temorozova@gmail.com

For citation: Morozova T.E., Andrushchishina T.B., Andreev S.S., Chukina M.A. Principles of selection of a fixed combination antihypertensive agents. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 20–27.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) на протяжении последних десятилетий остается краеугольным камнем сердечно-сосудистого континуума и является важнейшим фактором, обуславливающим развитие и усугубление как острых (инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, острое расслоение аорты и др.), так и хронических кардиоваскулярных событий (ишемическая болезнь сердца стабильного течения, энцефало-, офтальмо- и нефропатия и т.д.) [1–5].

Согласно эпидемиологическим исследованиям распространенность АГ среди населения России сохраняется на стабильно высоком уровне и составляет более 40% [1, 6].

Чрезвычайно серьезной проблемой является отсутствие адекватного контроля артериального давления (АД) у большинства пациентов, страдающих АГ. Причины этого многочисленны и разнообразны, и одной из них является недостаточная приверженность пациентов антигипертензивной терапии, что неблагоприятно сказывается на риске развития кардиоваскулярных осложнений [7, 8].

Согласно современным рекомендациям, как российским, так и зарубежным, препаратами 1-го ряда для лечения АГ считаются препараты, доказавшие свое влияние на прогноз и относящиеся к 5 основным классам: диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты кальция (АК) и β-адреноблокаторы (β-АБ).

Выбор в пользу того или иного класса препаратов делается с учетом дифференцированного выбора фармакотерапии у каждого конкретного пациента с учетом его индивидуальных особенностей, наличия признаков поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний, характера коморбидной патологии (нарушения

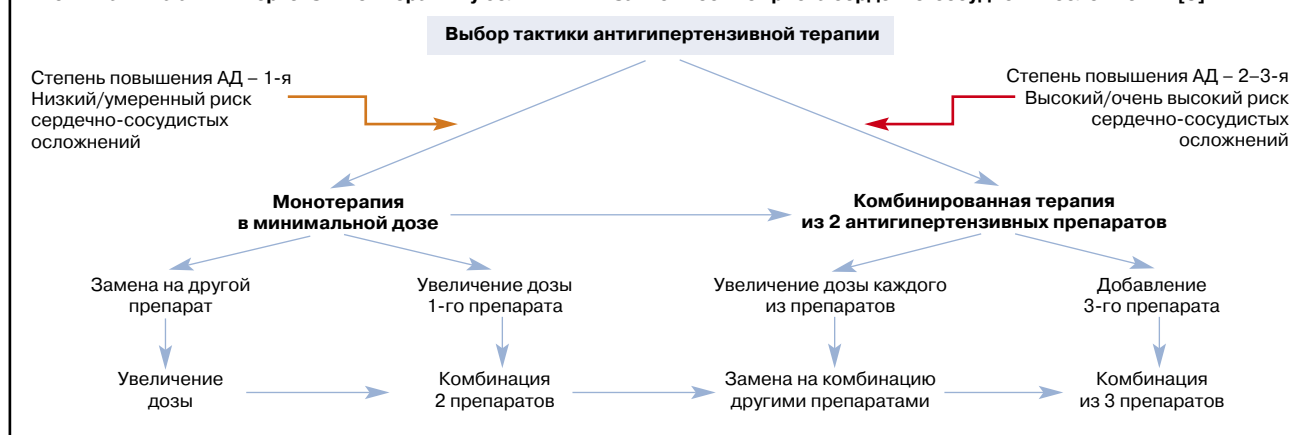
углеводного, липидного, пуринового обмена, болезни легких, сопровождающиеся бронхообструкцией, и пр.). Важно учитывать и другие характеристики пациентов, в частности пол, лекарственную непереносимость и др., которые также могут определять выбор того или иного антигипертензивного препарата [2, 3].

Комбинированная антигипертензивная терапия

Хорошо известно, что для достижения целевых уровней АД большинству пациентов требуется назначение комбинированной терапии. В большинстве клинических исследований эффективность монотерапии составляет немногим более 60–90%. И сегодня уже практически все рекомендации единодушно признают обоснованность и целесообразность назначения комбинированной антигипертензивной терапии уже на старте лечения (рис. 1). Особенно это касается пациентов высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых событий с высоким исходным уровнем АД, с ассоциированными клиническими состояниями и множественными факторами риска [2–5, 9].

Проведение комбинированной терапии больным АГ представляется оправданным и обоснованным также и в силу того, что по механизмам развития и становления АГ является многофакторным заболеванием и сочетание лекарственных средств с разным механизмом действия, взаимодополняющих друг друга, позволяет оптимально воздействовать на различные патогенетические механизмы АГ. Рациональная комбинация лекарственных средств подразумевает использование препаратов из различных классов с разным механизмом действия с целью получения дополнительного гипотензивного эффекта и снижения риска развития нежелательных явлений. Сочетание

Рис. 1. Тактика антигипертензивной терапии у больных АГ в зависимости от риска сердечно-сосудистых осложнений [3].



препаратов с различным механизмом действия также может уменьшить изменения в тканях, по-разному влияя на механизмы повреждения органов-мишеней: сердца, сосудов и почек.

Важным аспектом комбинированной терапии является взаимодействие лекарственных средств, принимаемых одновременно, которое может приводить к благоприятным последствиям в виде усиления терапевтической эффективности вследствие аддитивного действия, суммации или потенцирования эффектов, лучшей переносимости лечения и меньшей частоте побочных эффектов при использовании низких доз составляющих компонентов.

В основе эффективности комбинированной терапии лежит воздействие на разные патогенетические механизмы, взаимодополняющие друг друга. Каждая из групп антигипертензивных препаратов имеет свои преимущества и особенности применения в клинике внутренних болезней. Существенных различий по антигипертензивной эффективности между этими группами препаратов нет. Основные отличия касаются частоты и характера побочных эффектов, а также способности препаратов влиять на выживаемость и заболеваемость больных с АГ. Препараты всех этих групп можно использовать для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии, однако на выбор препарата влияет множество факторов как клинического, так и социально-экономического характера.

Эффективная комбинация препаратов подразумевает использование препаратов из различных классов с разным механизмом действия с целью получения дополнительного гипотензивного эффекта и уменьшения нежелательных явлений. При недостаточной комбинации 2 препаратов к терапии следует либо добавить 3-й препарат, либо изменить сочетание препаратов.

Фиксированные комбинации лекарственных средств

В настоящее время в руках врачей появляются все новые и новые фиксированные комбинации (ФК) антигипертензивных препаратов, обладающие как достоинствами, так и недостатками. Терапевтические преимущества ФК состоят в том, что при их использовании исключаются нерациональные комбинации лекарственных средств; возможно использовать более низкие дозы лекарственных препаратов в составе комбинации; ниже риск нежелательных эффектов; меньше количество принимаемых таблеток (у определенного контингента больных – до 1 таблетки в сутки) и больным легче соблюдать режим лечения; стоимость ФК обычно ниже, чем всех компонентов в отдельности [10–12]. Благодаря этому частота назначения ФК постепенно растет: с 12% в 2008 г. (исследование ПИФАГОР III) до 19,3% в 2013 г. [13, 14]. Вместе с этим возрастает и необходимость дифференцированного выбора отдельных ФК.

Далее мы рассмотрим разные ФК, представленные на отечественном фармацевтическом рынке, и рациональные принципы их выбора.

Согласно современным международным и российским рекомендациям при выборе комбинаций антигипертензивных препаратов следует руководствоваться алгоритмом, представленным на рис. 2.

Наиболее рациональными на сегодняшний день считаются комбинации ИАПФ/БРА + диуретик и ИАПФ/БРА + АК.

Из возможных комбинаций (не являющихся 1-й линией терапии, но и не запрещенных) стоит отметить сочетание блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и β -АБ – оно необходимо при наличии у пациента ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности. В формате ФК такие сочетания в настоящее время не представлены, в свободной комбинации же их используют у 37,4% пациентов. Другие сочетания из группы возможных встречаются сравнительно редко.

ИАПФ/БРА + диуретики

Самым распространенным сочетанием антигипертензивных лекарственных средств на протяжении многих лет остается сочетание препаратов, блокирующих эффекты РААС, – ИАПФ с диуретиками (табл. 1) или БРА с диуретиками (табл. 2), которое является и наиболее перспективным в терапии больных АГ благодаря высокой антигипертензивной эффективности, органопротективным свойствам, безопасности и хорошей переносимости. Эффективность подобных комбинаций доказана в значительном количестве крупных клинических исследований и колеблется в пределах 69–87%.

Сочетание ИАПФ/БРА и диуретиков – один из наиболее обоснованных и эффективных вариантов комбинированной терапии, обеспечивающей воздействие на два основных патофизиологических механизма АГ: задержку натрия

Рис. 2. Возможные комбинации антигипертензивных лекарственных средств [3].



Таблица 1. ФК ИАПФ + диуретик, зарегистрированные в Российской Федерации

ИАПФ	Диуретик	Торговое название	Дозировка, мг
Зофеноприл	Гидрохлоротиазид	Зокардис плюс*	30/12,5
Эналаприл	Гидрохлоротиазид	Ко-ренитек	20/12,5
		Энап-Н, Энап-НЛ, Энап-НЛ 20	10/25, 10/12,5, 20/12,5
		Берлиприл плюс	10/25
		Приленап	10/12,5, 10/25
		Эналаприл Н, НЛ	10/12,5, 20/12,5, 10/25
		Эналаприл Н, Эналаприл-Акри НЛ	10/25, 10/12,5
		Рениприл ГТ	10/12,5
		Эналаприл/гидрохлоротиазид-Тева	20/12,5, 10/25,
Эналаприл	Индапамид	Энзискс**, Энзискс Дуо**, Энзискс Дуо Форте**	10/2,5, 10/2,5, 20/2,5
Лизиноприл	Гидрохлоротиазид	Ко-диротон	10/12,5, 20/12,5
		Ирузид	10/12,5, 20/12,5, 20/25
		Зониксем НД, Зониксем НЛ*	20/25, 10/12,5
		Лизиноприл Н	20/12,5,
		Рилейс-сановель плюс*	20/12,5
		Лизинотон Н	10/12,5, 20/12,5, 20/25, 20/12,5
		Лизоретик	10/12,5, 20/12,5
		Листрил Плюс	5/12,5
		Литэн Н	10/12,5, 20/12,5
Каптоприл	Гидрохлоротиазид	Капозид	50/25
Фозиноприл	Гидрохлоротиазид	Фозид 20	20/12,5
		Фозинотек Н*	20/12,5
Хинаприл	Гидрохлоротиазид	Фозикард Н	20/12,5
Периндоприл	Индапамид	Аккузид	10/12,5, 20/12,5, 20/25
		Нолипрел А, Нолипрел А форте, Нолипрел А Би-форте	2,5/0,625, 5/1,25, 10/2,5
		Ко-Перинева	2/0,625, 4/1,25, 8/2,5
		Периндид	2/0,625, 4/1,25
		Периндоприл-индапамид Сандоз*	2/0,625, 4/1,25
		Периндоприл ПЛЮС индапамид	2/0,625, 4/1,25, 8/2,5
		Периндоприл-индапамид Рихтер*	2/0,625, 4/1,25

*Здесь и далее в табл. 2, 4–7 – по состоянию на декабрь 2015 г. на лекарственном рынке препарат недоступен;

**набор таблеток в одной упаковке, а не ФК.

и воды и активацию РААС. Гипокалиемия и стимуляция РААС, наблюдаемые при лечении диуретиками, нивелируются одновременным приемом ИАПФ (БРА).

Комбинации ИАПФ и диуретика обеспечивают высокую органопротекцию, что доказано в многочисленных клинических исследованиях. Дополнительный благоприятный потенциал имеют ФК, в состав которых из диуретиков входит не гидрохлоротиазид, а индапамид или хлорталидон. Из ФК, отвечающих этим требованиям, в настоящее время в арсенале практического врача есть две ФК – это сочетание ИАПФ периндоприла с индапамидом и БРА азилсартана медоксомила с хлорталидоном.

Комбинация ИАПФ периндоприла с индапамидом давно используется в практике и имеет большую доказательную базу, свидетельствующую о ее высоком органопротективном потенциале и влиянии на прогноз. Далеко не последнюю роль в этом играет индапамид, который, в отличие от тиазидных диуретиков, обладает прямым сосудорасширяющим действием, обусловленным стимуляцией синтеза простагличина в эндотелии и простагличина Е₂ в почках и благоприятным метаболическим профилем, а также, по данным экспериментальных исследований, влияет на массу миокарда левого желудочка за счет уменьшения объема кардиомиоцитов и перикардиального фиброза.

Анализируя существующие ФК БРА, следует отметить, что не во всех из них используются адекватное соотношение БРА/диуретик. Например, сочетание лозартан/гидрохлоротиазид 25/12,5 мг не позволяет реализоваться благоприятным органопротективным эффектам лозартана, а при увеличении дозы (повышении числа принимаемых таблеток) доза гидрохлоротиазида превысит рекомендуемую экспертами, что может вызвать неблагоприятные метаболические эффекты и скажется на безопасности и переносимости.

Большой интерес представляет комбинация азилсартана медоксомила с хлорталидоном (торговое наименование Эдарби Кло), которая появилась в клинической практике не так давно и требует более подробного рассмотрения.

Особенности азилсартана медоксомила. Азилсартан медоксомил – пролекарство, которое быстро (1,5–3 ч) всасывается, превращаясь в активный метаболит – азилсартан. Биодоступность достаточно высока (около 60%, у остальных БРА – около 40%) и не зависит от приема пищи. Преимуществом азилсартана являются неконкурентный механизм взаимодействия с рецептором ангиотензина II, сильная и специфическая связь с ним (соотношение блокады рецепторов ангиотензина 1-го/2-го типа составляет порядка 10⁴). Таким образом, достигается наиболее полная

Таблица 2. ФК БРА + диуретик, зарегистрированные в РФ

БРА	Диуретик	Торговое название	Дозировки, мг
Азилсартана медоксомил	Хлорталидон	Эдарби Кло	40/12,5, 40/25
Валсартан	Гидрохлоротиазид	Ко-Диован	80/12,5, 160/12,5, 160/25
		Вальсакор Н 80, Вальсакор Н 160, Вальсакор НД 160	80/12,5, 160/12,5, 160/25
		Дуопресс	80/12,5, 160/12,5
		Ванатекс Комби*	80/12,5, 160/12,5, 160/25
		Валз Н	80/12,5, 160/12,5, 160/25
Ирбесартан	Гидрохлоротиазид	Коапровель	150/12,5, 300/12,5, 300/25
		Ибертан Плюс	150/12,5, 300/12,5, 300/25
Кандесартан	Гидрохлоротиазид	Атаканд Плюс	16/12,5
		Кандекор Н 8, Кандекор Н 16, Кандекор Н 32, Кандекор НД 32	8/12,5, 16/12,5, 32/12,5, 32/25
		Ордисс Н	16/12,5, 32/12,5, 32/25
Лозартан	Гидрохлоротиазид	Гизаар	50/12,5, 100/12,5
		Лориста Н, НД, Н 100	50/12,5, 100/25, 100/12,5
		Лозап Плюс	50/12,5
		Лозартан/гидрохлоротиазид-Тева	50/12,5, 100/25
		Лозарел Плюс	50/12,5, 100/25
		Лозартан-Н Канон	50/12,5
		Презартан Н*	50/12,5
		Кардомин плюс-Сановель*	50/12,5
		Лозартан-Н Рихтер	50/12,5, 100/25
		Симартан-Н	25/12,5
		Вазотенз Н	50/12,5
		Блоктран ГТ	50/12,5
Олмесартан	Гидрохлоротиазид	Кардосал плюс	20/12,5, 20/25
Телмисартан	Гидрохлоротиазид	МикардисПлюс	40/12,5, 80/12,5, 80/25
Эпросартан	Гидрохлоротиазид	Теветен плюс	600/12,5

Таблица 3. Преимущества совместного применения азилсартана медоксомила и хлорталидона

Эффекты азилсартана медоксомила	Эффекты хлорталидона	Результат совместного применения азилсартана медоксомила и хлорталидона
Неконкурентная блокада рецепторов ангиотензина 1-го типа	Выведение натрия, хлора и воды Уменьшение чувствительности сосудистой стенки к прессорным эффектам	Выраженный антигипертензивный эффект
Сильная связь с рецепторами ангиотензина 1-го типа [15]	Длительный период полувыведения	Длительный эффект
Уменьшение инсулинорезистентности (воздействие на PPAR-γ) [30]	Возможное развитие гипергликемии	Снижение риска развития нежелательных метаболических эффектов компонентов комбинации
Снижение выведения калия	Выведение калия	

Примечание. PPAR – рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом.

блокада эффектов ангиотензина II, что обуславливает высокую антигипертензивную активность данной молекулы. Большой период полувыведения обеспечивает длительный эффект: через 24 ч после приема азилсартана блокада рецепторов ангиотензина 1-го типа составляет около 60% [15–17].

Особенности хлорталидона. Диуретики – одна из наиболее старых и известных групп антигипертензивных препаратов. В России в настоящее время широко применяются 2 представителя этой группы – гидрохлоротиазид и индапамид, тогда как хлорталидон представлен очень ограниченно и только в составе ФК. Для хлорталидона характерен длительный период полувыведения, который достигает 40–60 ч (полагают, что это связано с высокой степенью связи препарата с эритроцитами и медленным высвобождением из нее), что обеспечивает стабильный контроль АД на протяжении суток (для сравнения, период полувыведения гидрохлоротиазида составляет порядка

8–10 ч). Высокая степень эффективности и благоприятный профиль безопасности хлорталидона, а также положительное влияние на показатели общей и сердечно-сосудистой смертности, снижение риска развития инсульта и инфаркта миокарда были доказаны в различных рандомизированных контролируемых исследованиях [18, 19].

Результаты опубликованных на сегодняшний день крупных метаанализов однозначно свидетельствуют о преимуществах хлорталидона и индапамида перед гидрохлоротиазидом и по антигипертензивному потенциалу, и по метаболическим эффектам [20, 21].

Совместное применение БРА азилсартана медоксомила и тиазидоподобного диуретика хлорталидона в составе ФК является оправданным и в плане синергизма их действия, и в плане взаимонивелирования возможных негативных моментов (табл. 3).

Имеется положительный опыт использования Эдарби Кло, о чем свидетельствуют публикации последних лет.

Таблица 4. ФК ИАПФ+АК, зарегистрированные в РФ

ИАПФ	АК	Торговое название	Дозировка, мг
Лизиноприл	Амлодипин	Экватор	10/5, 20/5, 20/10
		Эквакард	5/5, 10/5
		Тенлиза*	10/5, 10/10, 20/5, 20/10
Периндоприл	Амлодипин	Престанс	5/5, 5/10, 10/5, 10/10
		Дальнева	4/5, 4/10, 8/5, 8/10
		Периндоприл+амлодипин*	4/5, 4/10, 8/5, 8/10
Эналаприл	Лерканидипин	Корипрен	10/10, 20/10
		Энап Л Комби*	10/10, 20/10
	Нитрендипин	Энанорм	10/20
Рамиприл	Амлодипин	Эгипрес	5/5, 5/10, 10/5, 10/10
	Фелодипин	Триапин*	2,5/2,5, 5/5
Трандолаприл	Верапамил	Тарка	2/180

В ряде исследований показано, что ФК азилсартана медоксомила с хлорталидоном обладает высокой антигипертензивной эффективностью, в том числе по данным суточного мониторирования АД, превышающей таковую комбинации азилсартана медоксомила с гидрохлоротиазидом и олмесартана с гидрохлоротиазидом.

ИАПФ+АК и БРА+АК

К числу рациональных комбинаций относят также сочетание ИАПФ с АК (табл. 4) или БРА с АК (табл. 5). ИАПФ и АК снижают АД посредством вазодилатации, оба класса имеют натрийуретический эффект, однако механизмы их действия различны и, таким образом, взаимно дополняют друг друга. Вазодилатирующее действие АК происходит за счет блокады входа ионов кальция в клетку, а вазодилатирующее действие ИАПФ опосредовано за счет снижения активности РААС. В то время как ИАПФ более эффективны у пациентов с высоким уровнем ренина, АК могут быть более эффективными у пациентов с низким уровнем ренина. Комбинированная терапия будет действенна в обоих случаях вне зависимости от уровня ренина. Негативный баланс натрия, вызванный приемом АК, может привести к увеличению эффективности ИАПФ.

Стимулирующее воздействие на РААС и симпатическую нервную систему ограничивает антигипертензивный эффект АК и может вызывать такие побочные эффекты, как отеки и тахикардия, особенно на фоне монотерапии АК дигидропиридинового ряда. По способности к активации этой системы АК располагаются в следующем порядке (по убыванию): дигидропиридины короткого действия, дигидропиридины длительного действия, недигидропиридиновые АК. Комбинированное использование АК с ИАПФ способствует уменьшению этих эффектов, так как ИАПФ нейтрализуют возможную активацию симпатико-адреналовой системы под действием АК.

Интерес представляет использование в составе комбинаций с ИАПФ не только амлодипина – лидера класса дигид-

ропиридинов, но и других представителей АК длительного действия: лерканидипина, фелодипина и нитрендипина, обладающих дополнительными свойствами (например, доказанная церебропротекция для нитрендипина) [27].

Учитывая эффективность и положительное влияние ИАПФ (БРА) и АК на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, разработанные в последние годы ФК этих лекарственных средств, вероятно, будут шире применяться у лиц, страдающих АГ. Кроме того, препараты обоих классов поддерживают физическую, психическую и сексуальную активность.

β-АБ + дигидропиридиновый АК

Преимуществом данных ФК (табл. 6) является то, что все они практически содержат высокоселективные длительно действующие β-АБ (бисопролол, небиволол, метопролол замедленного высвобождения) и длительно действующие АК (чаще амлодипин).

В данных комбинациях реализуется рациональное сочетание вазоселективного действия амлодипина (уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления) и кардиопротективного действия β-АБ, что в итоге способствует снижению количества приступов стенокардии, предотвращает ремоделирование миокарда левого желудочка, улучшает кровоснабжение головного мозга и пр.

Наиболее предпочтительно применение такой ФК у следующих групп:

- стабильная ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда в анамнезе (комбинация оказывает не только антигипертензивное, но и антиангинальное действие);
- нарушение мозгового кровообращения в анамнезе.

β-АБ + диуретик

Комбинация β-АБ + диуретик – самая неоднозначная (табл. 7), ее использование ограничено (в настоящее время принимают не более 4% пациентов) из-за риска развития

Таблица 5. ФК БРА+АК, зарегистрированные в РФ

БРА	АК	Торговое название	Дозировка, мг
Валсартан	Амлодипин	Эксфорж	80/5, 160/5, 160/10
		Вамлосет	80/5, 160/5, 160/10
		Амлодипин+Валсартан*	80/5, 160/5, 160/10
Лозартан	Амлодипин	Амзаар	50/5, 100/5
		Лортенза	50/5, 50/10, 100/5, 100/10
		Амозартан*	50/5, 100/5
Ирбесартан	Амлодипин	Апроваск	150/5, 150/10, 300/5, 300/10
Телмисартан	Амлодипин	Твинста	40/5, 80/5, 80/10

Таблица 6. ФК β-АБ+АК, зарегистрированные в РФ

β-АБ	АК	Торговое название	Дозировка, мг
Бисопролол	Амлодипин	Конкор АМ	5/5, 5/10, 10/5, 10/10
		Нипертен Комби*	5/5, 5/10, 10/5, 10/10
		Алотендин*	5/5, 5/10, 10/5, 10/10
Небиволол	Амлодипин	Небилонг АМ	5/5
Метопролола сукцинат	Фелодипин	Логимакс	5/47,5
Атенолол	Амлодипин	Теночек	50/5

Таблица 7. ФК β-АБ + диуретик, зарегистрированные в РФ

β-АБ	Диуретик	Торговое название	Дозировка, мг
Бисопролол	Гидрохлоротиазид	Лодоз	2,5/6,25, 5/6,25, 10/6,25
		Арител Плюс	2,5/6,25, 5/6,25, 10/6,25
		Бисангил	2,5/6,25, 5/6,25
		Бипрол плюс*	5/12,5, 10/25
Небиволол	Гидрохлоротиазид	Небилонг Н	5/12,5
Атенолол	Хлорталидон	Тенорокс	50/12,5, 100/25
		Тенорик	50/12,5, 100/25
		Теноретик	100/25
		Теноном	50/12,5, 100/25
		Атегексал композитум*	50/12,5, 100/25
		Атенолол композитум Сандоз*	50/12,5, 100/25
		Атенолол композитум*	50/12,5, 100/25
Пиндолол	Клопамид	Вискалдикс	10/5

Таблица 8. Многокомпонентные ФК антигипертензивных препаратов

Состав	Торговое название	Дозировка, мг
Амлодипин + периндоприл + индапамид	Ко-Дальнева	10/8/2,5, 10/4/1,25, 5/8/2,5, 5/4/1,25, 5/2/0,625
Винпоцетин + индапамид + метопролол + эналаприл	Гипотэф	2,5/0,75/25/5
Валсартан + амлодипин + гидрохлоротиазид	Ко-Эксфорж	160/10/12,5, 160/10/25, 160/5/12,5, 160/5/25

нарушений углеводного и липидного обмена, а также сексуальной дисфункции [28].

С целью снижения риска нежелательных явлений при использовании этих ФК не следует назначать их пациентам с нарушенной толерантностью к глюкозе, метаболическим синдромом, повышенными индексами инсулинорезистентности.

ФК, включающие 3 антигипертензивных компонента

В клинической практике имеются ФК, содержащие больше 2 препаратов в таблетке. В настоящий момент в РФ зарегистрированы 3 таких препарата: 2 представляют собой комбинацию блокатора РААС, АК и диуретика, 1 включает не только ИАПФ, диуретик и β-АБ, но и нейропротектор винпоцетин (табл. 8).

Трехкомпонентная ФК может оказаться полезной при лечении пациентов с недостаточным контролем АД на 2 препаратах, но она потребует от врача и пациента серьезных усилий при титрации доз (в таком случае удобно наличие «линейки» с различными дозировками), также она чревата сложностью выявления причины нежелательных лекарственных явлений.

Заключение

Таким образом, необходимость оптимизации фармакотерапии АГ расширяет показания для комбинированной фармакотерапии и более широкого использования ФК антигипертензивных препаратов, количество которых неуклонно растет в последние годы. Среди ФК лидирующие позиции занимают комбинации препаратов, блокирую-

щих активность РААС, с диуретиками. Одним из таких препаратов является препарат Эдарби Кло, ФК азилсартана медоксомила с хлорталидоном, который обладает высокой антигипертензивной эффективностью, в том числе по данным суточного мониторирования АД, превосходящей такую комбинацию азилсартана с гидрохлоротиазидом и олмесартана с гидрохлоротиазидом, в сочетании с хорошей переносимостью [23, 29].

Литература/References

1. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2014; 10: 4–12. / Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oshchepkova E.V. et al. Rasprostranennost' faktorov riska serdechno-sosudistyykh zabolevaniy v rossiiskoi populyatsii bol'nykh arterial'noi gipertoniei. Kardiologiya. 2014; 10: 4–12. [in Russian]
2. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертензии». Рабочая группа по подготовке текста: Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Кардиол. вестн. 2015; 1: 5–30. / Klinicheskie rekomendatsii «Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii». Rabochaya gruppya po podgotovke teksta: Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Zhernakova Yu.V. Kardiolog. vestn. 2015; 1: 5–30. [in Russian]
3. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2013; 31 (7): 1281–357.
4. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертензии», 2013. <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii/> / Klinicheskie rekomendatsii «Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii», 2013. <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii/> [in Russian]
5. Алгоритмы ведения пациента с артериальной гипертензией. Под ред. С.В.Недогода. Общероссийская общественная организация «Содействия профилактике и лечению артериальной гипертензии «Антигипертензивная Лига». СПб., 2015. / Algoritmy vedeniya patientsa s arterial'noi gipertenziei. Pod red. S.V.Nedogoda. Obshcherossiiskaya obshchestvennaya organizatsiya «Sodeistviya profilaktike i lecheniiu arterial'noi gipertenzii «Antigipertenzivnaya Liga». SPb., 2015. [in Russian]
6. Оганов Р.Г. и соавт. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2011; 10 (1): 9–13. / Oganov R.G. i soavt. Epidemiologiya arterial'noi gipertonii v Rossii. Rezultaty federal'nogo monitoringa 2003–2010 gg. Kardiolog. terapiya i profilaktika. 2011; 10 (1): 9–13. [in Russian]
7. Шальнова С., Кукушкин С., Манюшкина Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. Врач. 2009; 12: 39–42. / Shal'nova S., Kukushkin S., Manoskikhina E., Timofeeva T. Arterial'naya gipertenzia i priverzhennost' terapii. Vrach. 2009; 12: 39–42. [in Russian]

8. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M. Adherence to Antihypertensive Medications and Cardiovascular Morbidity Among Newly Diagnosed Hypertensive Patients. *Circulation* 2009; 120: 1598–605.
9. Corrao G, Parodi A, Zambon A et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens* 2010; 28: 1584–90.
10. Морозова Т.Е., Андреев С.С. Фиксированные комбинации в лечении артериальной гипертензии – реальный путь улучшения контроля артериального давления. *Сист. гипертензии*. 2015; 12 (3): 25–9. / Morozova T.E., Andreev S.S. Fiksirovannye kombinatsii v lechenii arterial'noi gipertenzii – real'nyi put' uluchsheniia kontrolya arterial'nogo davleniia. *Systemic Hypertension*. 2015; 12 (3): 25–9. [in Russian]
11. Юдина И.Ю., Морозова Т.Е. Клиническое применение фиксированных комбинаций антигипертензивных лекарственных средств. *Лечащий врач*. 2015; 2: 8–12. / Iudina I.Yu., Morozova T.E. Klinicheskoe primeneniye fiksirovannykh kombinatsii antigipertenzivnykh lekarstvennykh sredstv. *Lechashchii vrach*. 2015; 2: 8–12. [in Russian]
12. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487–97.
13. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л. и др. Анализ фармакотерапии артериальной гипертензии по результатам исследования ПИФАГОР III. *Фарматека*. 2010; 13: 87–95. / Leonova M.V., Belousov Yu.B., Shteinberg L.L. i dr. Analiz farmakoterapii arterial'noi gipertenzii po rezul'tatam issledovaniia PIFAGOR III. *Farmateka*. 2010; 13: 87–95. [in Russian]
14. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР IV (опрос пациентов с артериальной гипертензией). *Сист. гипертензии*. 2015; 12 (3): 11–8. / Leonova M.V., Belousov Yu.B., Shteinberg L.L. i dr. Rezul'taty farmakoepidemiologicheskogo issledovaniia arterial'noi gipertenzii PIFAGOR IV (opros patsientov s arterial'noi gipertoniei). *Sist. gipertenzii*. 2015; 12 (3): 11–8. [in Russian]
15. Ojima M, Igata H, Tanaka M et al. In vitro antagonistic properties of a new angiotensin type 1 receptor blocker, azilsartan, in receptor binding and function studies. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 336 (3): 801–8.
16. Sica D, White W, Weber M et al. Comparison of the Novel Angiotensin II Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil vs Valsartan by Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13: 467–72.
17. Bönner G, Bakris G, Sica D et al. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *J Hum Hypertens* 2013; 27 (8): 479–86.
18. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcome in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
19. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255–64.
20. Norman M. Kaplan Head-to-Head Comparisons of Hydrochlorothiazide With Indapamide and Chlorthalidone Antihypertensive and Metabolic Effects. *Hypertension* 2015; 65 (5): 983–4.
21. DiNicolantonio JJ, Bhutani J, Lavie CJ, O'Keefe JH. Review Evidence-based diuretics: focus on chlorthalidone and indapamide. *Future Cardiol* 2015; 11 (2): 203–17.
22. Sica D, Bakris GL, White WB et al. Blood pressure-lowering efficacy of the fixed-dose combination of azilsartan medoxomil and chlorthalidone: a factorial study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14: 84–92.
23. Bakris G, Sica D, White WB et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide vs chlorthalidone combined with azilsartan medoxomil. *Am J Med* 2012; 125: 1229e1–1229e10.
24. Kupfer S, Neutel JM, Cushman WC et al. Comparison of long-term safety of fixed-dose combinations azilsartan medoxomil/chlorthalidone versus olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide. *J Hypertens* 2012; 30 (e-Suppl. 1): e-162.
25. Sica DA, Zhao L, Oparil S et al. Long-term safety of fixed doses: azilsartan medoxomil/chlorthalidone vs olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide in hypertensive patients with stage 3 chronic kidney disease. *J Hypertens* 2014; 32 (e-Suppl. 1): e-582.
26. Juhasz A, Collier D, Caulfield M et al. Achievement of blood pressure targets and safety of azilsartan medoxomil/chlorthalidone fixed dose combination versus azilsartan medoxomil in hypertensive patients uncontrolled on monotherapy. *J Hypertens* 2015; 33 (e-Suppl. 2): e-8.
27. Thijs L, Staessen JA, Beleva S et al. How well can blood pressure be controlled? Progress report on the Systolic Hypertension in Europe Follow-Up Study (Syst-Eur 2). *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001; 2: 298–306.
28. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
29. Cushman W, Bakris G, White W et al. Azilsartan medoxomil plus chlorthalidone reduces blood pressure more effectively than olmesartan plus hydrochlorothiazide in stage 2 systolic hypertension. *Hypertension* 2012; 60: 310–8.
30. Iwai M, Chen R, Imura Y, Horiuchi M. TAK-536, a new AT1 receptor blocker, improves glucose intolerance and adipocyte differentiation. *Am J Hypertens*. 2007; 20: 579–586

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Морозова Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и фармакотерапии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: temorozova@gmail.com

Андрущишина Татьяна Борисовна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и фармакотерапии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: klinfarma@mail.ru

Андреев Сергей Сергеевич – клин. ординатор каф. клинической фармакологии и фармакотерапии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: klinfarma@mail.ru

Чукина Мария Александровна – аспирант каф. клинической фармакологии и фармакотерапии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: klinfarma@mail.ru

Терапия статинами и риск развития сахарного диабета: дискуссия продолжается

Р.С.Карпов, О.А.Кошельская✉

ФГБНУ НИИ кардиологии. 634012, Россия, Томск, ул. Киевская, д. 111а

Несмотря на то, что терапия статинами обладает доказанным диабетогенным воздействием, ее польза для кардиоваскулярного прогноза у пациентов высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений существенно перевешивает риск, связанный с возможностью развития сахарного диабета (СД). В статье представлен аналитический обзор результатов клинических исследований последних лет, посвященных изучению проблемы ассоциированных с приемом статинов СД и гипергликемии; приводятся рекомендации по профилактике диабетогенных эффектов этой терапии и дискуссионные данные, требующие дальнейшего изучения.

Ключевые слова: статины, липидснижающая терапия, новые случаи сахарного диабета, гипергликемия, сердечно-сосудистый риск.

✉ koshel@cardio-tomsk.ru

Для цитирования: Карпов Р.С., Кошельская О.А. Терапия статинами и риск развития сахарного диабета: дискуссия продолжается. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 28–35.

Statin therapy and the risk of developing diabetes: the debate continues

R.S.Karpov, O.A.Koshelskaya✉

Research Institute of Cardiology. 634012, Russian Federation, Tomsk, ul. Kievskaya, d. 111a

Despite the fact that statin therapy has proven diabetogenic impact, its benefits for cardiovascular prognosis in patients with high and very high risk of cardiovascular complications significantly outweigh the risk associated with the possibility of the development of diabetes mellitus (DM). The article presents an analytical review of the results of clinical studies in recent years on the study of the problems associated with taking statins, diabetes and hyperglycemia; provides guidelines for the prevention of diabetogenic effects of this therapy and discussion data that require further study.

Key words: statins, lipid-lowering therapy, new cases of diabetes, hyperglycemia, cardiovascular risk.

✉ koshel@cardio-tomsk.ru

For citation: Karpov R.S., Koshelskaya O.A. Statin therapy and the risk of developing diabetes: the debate continues. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 28–35.

Как хорошо известно, применение статинов считается обязательным компонентом первичной и вторичной профилактики атеросклероза у лиц с повышенными уровнями холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и холестерина липопротеинов высокой плотности, что основано на огромной доказательной базе эффективности статинов в предупреждении риска сердечно-сосудистых осложнений [1–6]. Установлено, что на каждый 1 ммоль снижения ХС ЛПНП приходится 20% уменьшения риска кардиоваскулярных осложнений [4], тогда как более выраженное снижение уровня ХС ЛПНП ведет к дальнейшему уменьшению риска основных сердечно-сосудистых событий [5].

По этим причинам за последние два десятилетия в международных и российских рекомендациях целевые значения ХС ЛПНП постепенно снижались, достигнув в большинстве стран уровня менее 1,8 ммоль/л и менее 2,6 ммоль/л для пациентов очень высокого и высокого кардиоваскулярного риска соответственно [1, 2, 7], тогда как экспертами Национальной липидной ассоциации США в настоящее время обсуждаются перспективы достижения еще более низких значений ХС ЛПНП – менее 1,3 ммоль/л [8].

Вместе с тем по данным крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) и их метаанализов установлена способность статинов оказывать диабетогенное воздействие [9–13], что по данным ряда исследований имеет дозозависимый характер [13], демонстрирует прямую связь с возрастом пациентов, наличием исходных метаболических факторов риска [12], чаще реализуется у женщин [14–16], особенно в возрасте 40–64 лет [17]. Сообщается об усилении нежелательных эффектов статинов в отношении углеводного метаболизма при использовании их интенсивных режимов и наиболее мощных представителей этого класса [13, 18–20], в случае большой длительности лечения [19, 21] и на фоне терапии другими препаратами, обладающими диабетогенным потенциалом [15, 22], хотя два последних вывода подтверждаются не во всех исследованиях [23, 24], предполагая наличие сложных многокомпонентных закономерностей в развитии статин-ассоциированных нарушений углеводного обмена.

По результатам исследований аторвастатина установлены предикторы его диабетогенного воздействия, которыми являются традиционные факторы риска развития сахарного диабета (СД): повышенная гликемия натощак, ожирение, гипертриглицеридемия и артериальная гипертензия (АГ) [18]. Показано, что при наличии не более 1 метаболического фактора риска даже высокая доза аторвастатина может не увеличивать частоту заболеваемости СД, тогда как в случае сочетания 2–4 таких факторов риска встречаемость ассоциированного с приемом аторвастатина СД возрастает на 24% [25]. Примечательно, что риск развития СД на фоне интенсивных режимов терапии аторвастатином растет пропорционально увеличению количества имеющихся у пациентов кардиоваскулярных факторов риска, но почти в той же пропорции риск сердечно-сосудистых осложнений уменьшается: он снижен максимально именно у пациентов с наибольшим числом исходных факторов риска [25]. Следует заметить, однако, что эта закономерность установлена для среднесрочной длительности применения статинов, поскольку анализируемые РКИ аторвастатина продолжались около 5 лет, а также для ряда других исследований статинов с медианой продолжительности наблюдения 7,2 года [24], тогда как более длительные режимы статинотерапии изучались в когортных исследованиях.

Вместе с тем данные о степени влияния терапии статинами на риск развития СД, полученные в ретроспективных и когортных исследованиях, существенно отличаются от таковых, полученных в РКИ. Так, по результатам метаанализов РКИ прием статинов повышает риск развития СД на 9–12%, и этот риск незначительно увеличивается в случае использования интенсивных режимов терапии [13], тогда как в ретроспективном анализе исследования Women's Health Initiative при наблюдении за постменопаузальными женщинами с наличием и отсутствием документированной сердечно-сосудистой патологии было установлено, что у принимавших в течение 3 лет статины по сравнению с лицами без их приема даже после коррекции на другие исходные различия риск развития СД увеличивался на 46 и 48%, соответственно [15].

Интересные данные предоставило британское когортное исследование 2015 г., где на большой репрезентативной популяции более чем за 20-летний период наблюдения (средняя длительность – 5,43 года) установлено, что частота регистрации новых случаев СД среди 430 890 пациентов, получающих статины, была на 57% выше, чем у лиц, не принимавших статины ($n=1\,585\,204$), а риск статин-ассоциированного СД повышался пропорционально длительности лечения [21]. Неожиданной находкой в этом исследовании стало обнаружение различий степени риска развития СД в первые 5 лет приема статинов между пациентами с наличием и отсутствием АГ или ишемической болезни сердца (ИБС). Как оказалось, частота СД в этот период времени была ниже у пациентов, имеющих АГ и документированное сердечно-сосудистое заболевание, что авторы объясняют большей приверженностью этих пациентов здоровому образу жизни и физическим тренировкам [26], что, вероятно, не способно обеспечить длительную защиту от диабета [27]. Было установлено также, что, в отличие от не использующих статины, среди лиц, получающих эту терапию, возрастной градиент увеличения риска, ассоциированного с их приемом СД, отсутствовал. В длительном финском когортном исследовании продемонстрировано повышение риска развития СД на фоне приема статинов на 46% и уменьшение расчетных индексов инсулиночувствительности и секреции инсулина в сравнении с лицами, не принимающими статины, на 24 и 12%, соответственно [28]. В масштабном когортном исследовании итальянской популяции со средним периодом длительности наблюдения 6,4 года установлено, что выявляемость СД на фоне терапии статинами проявляет тесную связь с приверженностью к их приему: в сравнении с лицами с очень низким показателем комплаенса (<25%), отношение шансов – ОШ (95% доверительный интервал – ДИ) развития СД у лиц с низкой (26–50%), средней (51–74%) и высокой приверженностью ($\geq 75\%$) составило 1,12 (1,06–1,18), 1,22 (1,14–1,27) и 1,32 (1,26–1,39) соответственно [29]. Результаты американского обсервационного исследования ($n=26\,000$), в котором были использованы базы данных длительного наблюдения (с 2003 по 2012 г.), корректные статистический анализ и методы диагностики СД, свидетельствуют о высоком относительном риске его развития на фоне приема умеренных и высоких доз статинов в первичной профилактике атеросклероза по сравнению с лицами, их не применяющими, – 1,87 (95% ДИ 1,67–2,01), при этом авторы исследования впервые сообщают также о более частом выявлении осложнений СД в группе лиц, получавших статины [30]. Последнее наблюдение находится в противоречии с точкой зрения о том, что рост гликемии под влиянием статинов может представлять собой некий биохимический феномен, а не истинную манифестацию СД, тем более что прогностическое значение нарушений углеводного обмена, ассоциированных с приемом лекарственных препаратов, обладающих диабетогенным воздействием, до настоящего времени неизвестно [31]. Кроме того, эта находка противоречит отдельным сообщениям о возможном защитном эффекте статинов в отношении риска микрососудистой патологии еще до установления диагноза СД [32], что обосновывает необходимость проведения специально спланированных на этот счет РКИ. Авторы исследования не рассматривают эти результаты как основание для прекращения терапии статинами у пациентов, имеющих показания для их использования, однако показывают, что изучение соотношения «польза–риск» в краткосрочных исследованиях статинов не полностью описывает это соотношение при их длительном приеме, особенно если речь идет о первичной профилактике осложнений атеросклероза [30].

Необходимо отметить, что подходы к диагностике СД в этих обсервационных исследованиях не были едиными.

В ходе некоторых из них диагноз устанавливался только на основании сообщений врачей или результатов отдельных взятых анализов глюкозы в крови натощак, существенные отличия касались также и популяций включенных пациентов, имевших разные факторы риска развития СД и их комбинацию, что также могло оказать влияние на конечные выводы исследования [33]. Тем не менее в когортном исследовании H.Cederberg и соавт. (2015 г.), продемонстрировавшем высокий риск развития статин-ассоциированного СД, этот диагноз устанавливался на основе измерения гликемии через 2 ч после пероральной нагрузки глюкозой и концентрации гликогемоглобина (HbA_{1c}), что повышает уровень его доказательности [28].

В феврале 2012 г. в США Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA) впервые опубликовано сообщение о нежелательном эффекте статинов в отношении углеводного метаболизма в виде увеличения базальной гликемии и уровня HbA_{1c} [34]. В изданных в июне 2014 г. рекомендациях экспертов Рабочей группы о безопасности статинов (Statin Diabetes Safety Task Force) констатируется как дозозависимый рост частоты выявления СД на фоне их приема на 10–12%, так и дозозависимое снижение риска сердечно-сосудистой смертности, инфаркта миокарда, инсульта и реваскуляризации на 25–30%. Эксперты считают, что поскольку на основании результатов РКИ в первичной и вторичной профилактике на один случай развития ассоциированного с лечением статинами СД приходится несколько предотвращенных кардиоваскулярных осложнений, и этот риск ограничен лишь группой пациентов, имеющих предрасположенность к развитию СД, существующую практику липидснижающей терапии статинами менять не следует [35].

До настоящего времени причины развития статин-ассоциированного СД окончательно не установлены, а в качестве потенциальных механизмов обсуждается их способность индуцировать и инсулинорезистентность, и нарушение синтеза инсулина. Так, если способность статинов повышать уровень гликемии натощак в клинических условиях была продемонстрирована прежде [36, 37], то в недавнем когортном исследовании впервые было показано, что длительное применение статинов ассоциируется с ростом гликемии через 2 ч после перорального глюкозотолерантного теста, что указывает на непосредственную связь статин-ассоциированных нарушений углеводного обмена именно с ростом инсулинорезистентности [28]. Интересно, что наиболее выраженное ухудшение расчетного индекса инсулиночувствительности под влиянием терапии статинами в указанном исследовании было установлено у пациентов, имеющих нормогликемию, когда базальная гликемия и ее уровень через 2 ч после нагрузки глюкозой не превышали 5,5 и 7,0 ммоль/л соответственно [28].

При изучении молекулярно-клеточных механизмов ассоциированных со статинами нарушений метаболизма глюкозы продемонстрирована их способность нарушать процессы чувствительности к инсулину в силу ингибирования биосинтеза изопrenoидов и нарушения экспрессии фактора транскрипции C/EBP α [38], а также уменьшения экспрессии GLUT4 в адипоцитах со снижением инсулин-стимулированного поглощения тканями глюкозы [39]. Показано также, что нарушение секреции инсулина под влиянием статинов может быть вторичным по отношению ко многим процессам: нарушению регуляции в адипоцитах GLUT4/SLC2A4 [40], апоптозу β -клеток поджелудочной железы вследствие индуцированной цитокинами избыточной продукции оксида азота [41], ограничению роста концентрации цитоплазматического кальция, стимулированного глюкозой [42], а также в силу сниженной продукции аденозинтрифосфата из-за уменьшения синтеза убихинона [42].

Наряду с точкой зрения о том, что неблагоприятное влияние на метаболизм глюкозы/инсулина является класс-специфическим эффектом статинов, существуют данные о его существенных индивидуальных вариациях в зависимости от используемого статина [43]. Следует заметить, однако, что литературные сведения на этот счет характеризуются крайней степенью противоречивости, что может быть связано с изучением разных популяций, значительной вариабельностью продолжительности исследований, отсутствием единых критериев диагностики СД и разным характером фоновой терапии. Если данные относительно правастатина, симвастатина и розувастатина отличаются значительной вариабельностью – от протективного до диабетогенного эффекта, а в большинстве исследований питавастатина установлено его нейтральное или благоприятное воздействие на метаболизм глюкозы [44], то в исследованиях аторвастатина с наибольшим постоянством сообщается о существенном повышении риска развития СД и негативных изменениях углеводного обмена. Так, в ретроспективном канадском исследовании, проведенном в когорте пациентов старше 66 лет, в сравнении с правастатином терапия аторвастатином и симвастатином была ассоциирована с повышенным риском развития СД: ОШ (95% ДИ) составило 1,22 (1,15–1,29) и 1,10 (1,04–1,17) соответственно, тогда как в случае терапии розувастатином это определялось дозой и длительностью терапии [45]. Результатами масштабного метаанализа 8 когортных исследований, среди которых 6 были проведены в Канаде, а 2 – в США и Британии, на популяции 136 966 пациентов в возрасте старше 40 лет, получавших статины во вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений, показано, что риск развития СД при приеме мощных статинов, включая аторвастатин, был на 15% выше (95% ДИ 1,05–1,26), чем в случае использования более слабых статинов, причем этот риск оказался наиболее высоким в первые 4 мес терапии: ОШ (95% ДИ) составило 1,26 (1,07–1,47) [20]. По результатам метаанализа 26 РКИ статинов, проведенных с 1966 по 2012 г. ($n=3232$, длительность наблюдения варьировала от 4 нед до 4 лет), только терапия аторвастатином была ассоциирована с небольшим, но достоверным ростом уровня HbA_{1c} – на 0,20% (95% ДИ 0,08–0,31) [46]. В ретроспективном когортном исследовании ОШ (95% ДИ) выявление новых случаев СД на фоне терапии аторвастатином составило 1,23 (1,19–1,27), показана линейная ассоциация этого риска с длительностью лечения и нелинейная – с используемой дозой [19]. Вместе с тем рост уровня HbA_{1c} был установлен не только на фоне терапии высокими дозами аторвастатина [47], но и при использовании его начальных дозировок [48, 49], что определялось как в группе больных СД [49, 50], так и у недиабетических пациентов [47]. Несмотря на отсутствие достоверных различий в уровне HbA_{1c} между группами пациентов с СД на 12-месячной терапии розувастатином и аторвастатином, только при лечении аторвастатином доктора чаще были вынуждены усиливать антидиабетическое лечение в силу ухудшения контроля гликемии [51]. В нашем исследовании длительной терапии аторвастатином в средней дозе 15,3 мг/сут у пациентов с ИБС и больных СД при снижении ХС ЛПНП в среднем на 45% через 9–12 мес было документировано достоверное возрастание базальной гликемии и уровня HbA_{1c} , что реализовалось на фоне тенденции к росту постпрандиальной гликемии и концентрации С-пептида [37].

Хотя по результатам РКИ Heart Protection Study терапия симвастатином в течение 4–6 лет не сопровождалась существенными изменениями уровней HbA_{1c} [52], а в исследовании SEARCH установлено небольшое увеличение заболеваемости СД на фоне интенсивных режимов терапии симвастатином по сравнению с его начальной дозой [53], существует большое количество данных о значительной

степени диабетогенности симвастатина [54], что обнаруживает дозозависимый характер [28], имеет связь как с нарушением секреции инсулина [28, 42], так и снижением тканевой инсулиночувствительности [28, 54]. Несмотря на то, что в большинстве исследований правастатина сообщается о его нейтральном и даже благоприятном воздействии на углеводный обмен [28, 54–56], данные РКИ о частоте выявления новых случаев СД на фоне терапии правастатином сильно различаются: так, в исследовании WOSCOPS (West Of Scotland COronary Prevention Study) отмечено уменьшение риска развития СД на 30% [57], а в исследовании PROSPER риск СД был на 32% выше в сравнении с плацебо [58]. Литературные сведения о диабетогенном воздействии розувастатина еще более противоречивы. Так, хотя результаты РКИ JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) свидетельствуют об увеличении риска ассоциированного с приемом розувастатина СД на 27% по сравнению с плацебо [10], наличии линейной связи этого эффекта с длительностью лечения [19] и, вероятно, его дозозависимости [12, 19], существуют свидетельства о его нейтральном воздействии на метаболизм глюкозы/инсулина [59–62]. На основании анализа имеющихся данных о предикторах развития статин-ассоциированного СД можно предположить, что конечный итог воздействия терапии тем или иным представителем класса статинов на метаболизм глюкозы/инсулина в значительной степени модулируется исходными характеристиками включенных в исследование пациентов и, в частности, наличием у них факторов риска развития СД. Во всяком случае, и в исследовании PROSPER, и в исследовании JUPITER сообщается об объективизации исходных метаболических нарушений у значительной доли включенных пациентов [10, 58]. Кроме того, литературные источники свидетельствуют о том, что разные представители класса статинов могут оказывать неодинаковое воздействие на целый ряд процессов, участвующих в регуляции метаболизма глюкозы/инсулина. Так, в метаанализе исследований, в которых у недиабетических пациентов изучалось влияние статинов на чувствительность к инсулину, установлено, что если применение правастатина было ассоциировано с улучшением инсулиночувствительности, то аторвастатин, розувастатин и симвастатин могли способствовать ее ухудшению, но только под воздействием симвастатина этот неблагоприятный эффект был статистически значимым [55].

Конкретные механизмы, объясняющие характер влияния разных статинов на чувствительность к инсулину, остаются неидентифицированными, но предполагается, что наиболее значительная степень возрастания инсулинорезистентности может быть индуцирована липофильными статинами в силу их более высокой аффинности в отношении клеточных мембран [42]. Сообщается также о значительных вариациях воздействия на уровень циркулирующих адипокинов разных режимов липидснижающей терапии [60]. Показано, что липофильный аторвастатин ослабляет экспрессию транспортера GLUT4 в адипоцитах, что индуцирует ухудшение толерантности к глюкозе [38]. Установлено снижение экспрессии адипонектина и инсулин-индуцированного захвата глюкозы адипоцитами под влиянием аторвастатина [63], тогда как, в отличие от последнего, гидрофильные правастатин и розувастатин не оказывали существенного воздействия на секрецию адипокинов [38, 60, 64]. Эти данные подтверждают и результаты нашего исследования, продемонстрировавшего, что, в отличие от комбинации начальных доз аторвастатина с эзетимибом, полугодовая терапия розувастатином в средней дозе 12,5 мг/сут не оказывала негативного влияния на уровень гликемии, HbA_{1c} , секрецию адипонектина и соотношение лептин/адипонектин [62]. Кроме того, еще одним потенциальным механизмом того или иного характера

воздействия на тканевую инсулиночувствительность у разных представителей класса статинов могут быть особенностями их химической структуры и пространственной связи с 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктазой (ГМГ-КоА-редуктазой), способные обусловить существенную вариабельность ингибирования ряда продуктов холестерина каскада во внепеченочных клетках [65].

До настоящего времени нет ясности о том, каким образом влияют на углеводный метаболизм другие режимы липидснижающей терапии, основанные на эзетимибе, фибратах и омега-3 жирных кислотах. Сообщается о возрастании риска СД при применении высоких доз омега-3 (более 0,20 г в день) [66] и, напротив, антидиабетическом эффекте безафибратов [67]. Хотя в ряде экспериментальных и клинических исследований сообщается о способности эзетимиба улучшать чувствительность тканей к инсулину [68, 69], E.Moutzouiri и соавт. (2011 г.) документируют возрастание инсулинорезистентности на фоне 12-недельной комбинированной терапии эзетимибом и симвастатином, делая вывод об отсутствии у эзетимиба способности предупредить этот нежелательный эффект статинов [70]. Это подтверждают и наши собственные исследования метаболических эффектов комбинации статинов с эзетимибом: при снижении ХС ЛПНП на 59% под влиянием полугодовой комбинированной терапии аторвастатином в средней дозе 13,3 мг/сут и эзетимибом был документирован рост HbA_{1c}, базальных гликемии и инсулинемии, а также индекса инсулинорезистентности HOMA [62]. На основании изучения динамики уровней лептина и адипонектина, а также их корреляционных связей с ростом гликемии и степенью инсулинорезистентности на фоне комбинированной гиполипидемической терапии, мы пришли к выводу об ассоциации этих процессов со снижением концентрации адипонектина и полагаем, что дисбаланс секреции лептина и адипонектина может быть одним из ключевых механизмов нарушений метаболизма глюкозы/инсулина при использовании комбинации аторвастатина и эзетимиба [62].

В связи с отсутствием четкого понимания причин и клинической значимости последствий роста гликемии, ассоциированного с приемом статинов, в ряде публикаций последнего времени поднимается вопрос о возможной недооценке негативных эффектов длительного приема статинов в отношении контроля гликемии не только в общей популяции пациентов высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, но и у пациентов с СД, у которых ряд исследователей не исключают и определенную переоценку эффективности этой терапии [71]. Действительно, обращает на себя внимание наличие весьма противоречивых заключений, характеризующих степень влияния терапии статинами на кардиоваскулярный прогноз в популяции больных СД. Так, если в метаанализе P.Kearney и соавт. (2008 г.) и когортном исследовании X.Sheng и соавт. (2012 г.) сообщается о значительном снижении частоты сердечно-сосудистых осложнений у диабетических пациентов под воздействием лечения статинами, степень которого сопоставима с таковой в общей популяции и даже превышает таковую [72, 73], то данные систематического метаанализа M. de Lorgeil и соавт. (2012 г.) опровергают это положение, указывая на предвзятость авторов при выборе РКИ для вышеуказанного метаанализа, исключивших из него 2 РКИ (4D и ASPEN), в которых не было установлено уменьшения риска кардиоваскулярных событий у больных СД при терапии статинами, и, напротив, включивших группы пациентов с СД из нерандомизированных исследований, что могло существенным образом изменить результаты метаанализа [74]. Отсутствуют также и исчерпывающие данные о степени нежелательного воздействия статинов на углеводный метаболизм у диабетических пациентов. В когорте больных СД сообщается о су-

щественно более высоком уровне HbA_{1c} в ходе терапии статинами в сравнении с пациентами, не принимающими статины [75], и о необходимости усиливать антидиабетическую терапию при длительном лечении аторвастатином в силу нарушения контроля гликемии [51]. В наших исследованиях аторвастатина в средних дозах и комбинации его начальных доз с эзетимибом повышение уровня HbA_{1c} было выражено в большей степени именно у пациентов с СД типа 2 и нарушенной толерантностью к глюкозе в сравнении с недиабетическими пациентами [37, 62]. Так, на фоне комбинированной терапии медиана прироста HbA_{1c} при наличии исходных латентных и манифестных нарушений метаболизма глюкозы составила 17,6% против 4,9% у пациентов без таковых ($p < 0,05$) [62].

За последний год опубликованы результаты нескольких исследований, в которых обсуждаются новые потенциальные механизмы развития статин-ассоциированных метаболических нарушений. Как установлено в метаанализе 43 генетических исследований D.Swerdlow и соавт. (2014 г.), диабетогенный эффект статинов по крайней мере частично объясняется их основным механизмом действия – ингибированием ГМГ-КоА-редуктазы [76]. Была обнаружена достоверная, но незначительная связь между ростом новых случаев СД и аллельными вариантами гена ГМГ-КоА-редуктазы по нескольким генетическим маркерам и показано, что терапия статинами ассоциировалась с более высокой, в среднем на 240 г, массой тела. Авторы подчеркивают, что этот анализ позволил объяснить прирост гликемии и массы тела под влиянием статинов их воздействием именно на ГМГ-КоА-редуктазу, но поскольку сила связи с генетическим полиморфизмом очень незначительна, то ее клиническая значимость представляется маловероятной. Следует заметить, что предположение о потенциальной связи статин-ассоциированного СД непосредственно с их гиполипидемическим действием высказывалось и в более ранних исследованиях [19].

Интригующие результаты исследований этого года позволяют предполагать наличие физиологической ассоциации обратной направленности между ХС ЛПНП и гликемией, что, по всей видимости, в дальнейшем может иметь отношение к лучшему пониманию механизмов развития статин-ассоциированного СД. Так, в исследовании голландских авторов установлено, что заболеваемость СД среди лиц с семейной гиперхолестеринемией была на 49% ниже, чем у их здоровых родственников [77]. Таким образом, не исключено, что наличие генетической мутации гена рецептора ЛПНП и, соответственно, высокий уровень ХС ЛПНП может оказывать «защитный» эффект в отношении развития СД. Авторы исследования подчеркивают, что если подобное наблюдение подтвердится в проспективном исследовании, это позволит установить наличие причинно-следственной связи между рецептор-опосредованным трансмембранным транспортом холестерина и развитием СД [77] и, возможно, обосновать новый механизм диабетогенного эффекта терапии статинами.

С высказанной J.Besseling и соавт. (2015 г.) гипотезой согласуются и результаты недавнего метаанализа РКИ статинов, в котором установлена связь между диабетогенным эффектом статинов и исходным уровнем общего холестерина и ХС ЛПНП [16]. Обращает на себя внимание, что эти результаты противоречат заключению более раннего метаанализа об отсутствии связи между возрастанием новых случаев СД на фоне терапии статинами и концентрациями ХС ЛПНП [12]. Кроме того, в упомянутом метаанализе продемонстрирована связь между увеличением риска статин-ассоциированного СД, низким целевым уровнем ХС ЛПНП и значительной степенью его снижения в ходе терапии [16]. Так, риск СД был на 33% выше среди пациентов с достижением целевого уровня ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л (ОШ 1,33; 95% ДИ 1,14–1,56) и на 16% выше (ОШ 1,16; 95% ДИ

1,06–1,28) в случае, если имело место достижение целевого уровня ХС ЛПНП от 1,89 до 2,59 ммоль/л, тогда как при менее строгом контроле ХС ЛПНП терапия статинами не оказывала значимого влияния на риск развития СД. В качестве возможного объяснения авторы выдвигают предположение о том, что пациенты, у которых на фоне лечения статинами достигались низкие целевые значения ХС ЛПНП, могли быть менее привержены соблюдению диеты и как следствие – более склонны к увеличению массы тела и развитию СД. Подобное объяснение, однако, вряд ли может считаться исчерпывающим: представляется более логичным рассматривать данные о связи индуцированных статинами нарушений метаболизма глюкозы с низким уровнем исходного и достигнутого ХС ЛПНП в контексте результатов приведенного выше исследования J.Besseling и соавт., предполагающего существование ассоциации обратной направленности между содержанием холестерина и гликемией [77]. По этим причинам, а также на основании опубликованных в течение последнего года данных гипотеза о том, что любые агрессивные режимы липидснижающей терапии способны индуцировать нежелательные явления в отношении метаболизма глюкозы/инсулина, особенно у предрасположенных к развитию СД пациентов, вполне имеет право на существование и нуждается в тщательном изучении.

Эксперты Рабочей группы по безопасности статинов (Statin Diabetes Safety Task Force) обращают внимание на необходимость проведения специально спланированных клинических и генетических исследований для изучения механизмов статин-ассоциированного СД [35]. В частности, представляется важным установить, могут ли возникшие при приеме статинов нарушения гомеостаза глюкозы подвергаться обратному развитию в случае их отмены. Интерес вызывает постоянный в течение суток мониторинг изменений гликемии под влиянием статинов, включая ночное время, раннеутренний период, после приема пищи и т.д. Следует также изучить, может ли риск ассоциированного со статинами СД усиливаться под влиянием сопутствующего приема других потенциально диабетогенных препаратов – β -адреноблокаторов, тиазидных диуретиков, и, наоборот, сглаживаться при совместном применении блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, оказывающих благоприятное воздействие на метаболизм глюкозы. Эксперты считают необходимым планирование более длительных исследований статинов для оценки потенциального риска СД и ассоциированной с этим заболеванием микро- и макрососудистой патологии. С большим интересом ожидаются результаты продолжающихся исследований с ингибиторами PCSK9 относительно их влияния на гликемию, HbA_{1c} и риск СД, в том числе для того, чтобы установить или исключить возможность реализации нарушений углеводного метаболизма под влиянием снижения ХС ЛПНП *per se* [35]. В рекомендациях экспертов Рабочей группы указывается на то, что пациенты с избыточной массой тела или ожирением, повышенным уровнем триглицеридов крови, низким содержанием холестерина липопротеинов высокой плотности, наличием АГ и наследственной предрасположенности к СД имеют высокий риск развития диабета в любом случае, принимают они статины или нет [35]. В случае проведения терапии статинами у этой категории пациентов в обязательном порядке следует рекомендовать отказ от курения, мероприятия по снижению массы тела и регулярные физические тренировки (по крайней мере в течение 150 мин в неделю). В случае необходимости назначения статинов у пациентов с факторами риска развития СД их следует информировать о потенциальных нежелательных эффектах этой терапии в отношении гомеостаза глюкозы, важности регулярного наблюдения и оценки гликемии, а также о том, что немедикаментозные методы коррекции избыточ-

ной массы тела и физическая активность одинаково эффективны как для профилактики сердечно-сосудистой патологии, так и для предупреждения СД. В документе также указывается на возможность ослабления роста гликемии под воздействием статинов назначением антидиабетической терапии [35].

Ряд авторов выполненных наблюдательных исследований статинов считают, что адекватное информирование пациентов с факторами риска развития СД о пользе и потенциальных побочных эффектах терапии статинами, а также о профилактическом воздействии нефармакологических методов лечения может быть дополнительным важным аргументом для их мотивации к ведению здорового образа жизни и отказу от курения [30]. Высказывается мнение о перспективности использования на фоне терапии статинами у пациентов с латентными и манифестными нарушениями метаболизма глюкозы средиземноморской диеты [70, 74], эффективность которой продемонстрирована в отношении и улучшения сердечно-сосудистого прогноза [78], и снижения риска развития СД [79]. В продолжающейся дискуссии экспертов по вопросам применения статинов обсуждаются вопросы о клинических и биохимических предикторах диабетогенности статинов, об оптимизации подходов к селекции пациентов для этой терапии, о тактике назначения статинов в первичной профилактике атеросклеротических осложнений у пациентов с высоким риском развития СД и диабетических пациентов, о необходимости дальнейших генетических исследований для установления полиморфизмов генов, ассоциированных с реализацией диабетогенного эффекта статинов, а также для изучения воздействия этой терапии на микрососудистые осложнения СД [71, 74, 80, 81].

Заключение

Несмотря на то, что терапия статинами обладает диабетогенным воздействием, имеются неоспоримые доказательства ее высокой эффективности у пациентов высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, у которых польза статинов для прогноза заболевания существенно превышает потенциальный вред от развития у них СД, а тактика назначения статинов должна предусматривать достижение рекомендованных целевых уровней ХС ЛПНП. Тем не менее существует группа лиц умеренного сердечно-сосудистого риска, имеющих исходные метаболические нарушения и высокую вероятность развития СД, у которых при выборе режима терапии статинами для первичной профилактики осложнений атеросклероза необходимо оценивать соотношение «польза/риск», информировать о возможности нежелательных явлений, настоятельно рекомендовать немедикаментозные мероприятия, направленные на регулярную физическую активность, соблюдение антиатерогенной диеты и отказ от курения, а также вести тщательный контроль гликемии, массы тела и окружности талии. При необходимости назначения антигипертензивной терапии таким пациентам препаратами выбора должны быть блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, оказывающие благоприятное воздействие на метаболизм глюкозы/инсулина. Эти же профилактические меры следует рекомендовать всем пациентам, получающим интенсивные режимы терапии статинами или их комбинацию с эзетимибом.

Литература/References

1. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2011; 32: 1769–818.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, V пересмотр. Рос. кардиол. журн. (Прил. I). 2012; 4 (96): 1–32. / Diagnostika i korektsiia narushenii lipidnogo obmena s tsel'iu profilaktiki i lecheniia ateroskleroza. Rossiiskie rekomendatsii, V peresmotr. Ros. kardiolog. zhurn. (Pril. I). 2012; 4 (96): 1–32. [in Russian]

3. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [e-pub ahead of print]. *J Am Coll Cardiol* 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2-13.11.002>.
4. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–78.
5. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–81.
6. Mills EJ, Wu P, Chong G et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM* 2011; 104: 109–24.
7. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19 (4): 585–667.
8. Davidson M. HDL-C and CETP inhibition: will this define the FUTURE? *Curr Treatment Opin Cardiovasc Med* 2012; 14: 384–90.
9. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–30.
10. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–207.
11. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J et al. Statin therapy and developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2009; 32 (10): 1924–9.
12. Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statin and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735–42.
13. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 2556–64.
14. Mora S, Glynn RJ, Hsia J et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation* 2010; 121: 1069–77.
15. Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2012; 172: 144–52.
16. Cai R, Yuan Y, Zhou Y et al. Lower intensified target LDL-C level of statin therapy results in a higher risk of incident diabetes: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9 (8): e104922. doi: 10.1371/journal.pone.0104922.
17. Chen C-W, Chen T-C, Huang K-Y et al. Differential impact of statin on new-onset diabetes in different age groups: a population-based case-control study in women from an Asian country. *PLoS One* 2013; 8 (8): e71817. doi:10.1371/journal.pone.0071817.
18. Waters DD, Ho JE, DeMicco DA et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1535–45.
19. Zaharan NL, Williams D, Bennet K. Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 75 (4): 1118–24.
20. Dormuth CR, Filion KB, Paterson JM et al. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases. *BMJ* 2014; 348. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g3244>.
21. Macedo AF, Douglas I, Smeeth L et al. Statins and the risk of type 2 diabetes mellitus: cohort study using the UK clinical practice research datalink. See comment in PubMed. *Commons below BMC Cardiovasc Disord* 2014; 14: 85. doi: 10.1186/1471-2261-14-85.
22. Shen L, Shah BR, Reyes EM et al. Role of diuretics, blockers, and statins in increasing the risk of diabetes in patients with impaired glucose tolerance: reanalysis of data from the NAVIGATOR study. *BMJ* 2013; 347: f6745. doi:10.1136/bmj.f6745.
23. Ko DT, Wijeyesundera HC, Jackevicius CA et al. Diabetes and cardiovascular events in older myocardial infarction patients prescribed intensive-dose and moderate-dose statins. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6: 315–22. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.111.000015.
24. Wang KL, Liu CJ, Chao TF et al. Statins, risk of diabetes, and implications on outcomes in general population. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1231–8.
25. Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM et al. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 148–52.
26. Orozco JI, Buchleitner AM, Gimenez Perez G et al. Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3. CD003054. doi:10.1002/14651858.CD003054.pub3.
27. Cardona-Morrell M, Rychetnik L, Morrell SL et al. Reduction of diabetes risk in routine clinical practice: are physical activity and nutrition interventions feasible and are the outcomes from reference trials replicable? A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2010; 10: 653. doi:10.1186/1471-2458-10-653.
28. Cederberg H, Stančáková A, Yaluri N et al. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia* 2015; 58: 1109–17. doi: 10.1007/s00125-015-3528-5.
29. Corrao G, Ibrahim B, Nicotra F et al. Statins and the risk of diabetes: evidence from a large population-based cohort study. *Diabetes Care* 2014; 37: 2225–32.
30. Mansi I, Frei CR, Wang CP, Mortensen EM. Statins and new-onset diabetes mellitus and diabetic complications: a retrospective cohort study of US healthy adults. *J Gen Intern Med* 2015; 30 (11): 1599–610.
31. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; 24: 3–10.
32. Nielsen SF, Nordestgaard BG. Statin use before diabetes diagnosis and risk of microvascular disease: a nationwide nested matched study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 894–900.
33. O'Keefe JH, Di Nicolantonio JJ, Carl J, Lavi CJ, Bell DSH. The Influence of Statins on Glucose Tolerance and Incipient Diabetes. *US Endocrinology* 2014; 10 (1): 68–74. doi: 10.17925/USE.2014.10.01.68.
34. FDA Drug Safety Communication. Important safety label changes to cholesterol lowering statin drugs. 2012. Available from URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>.
35. Maki KC, Ridker PM, Brown WV et al. An assessment by the Statin Diabetes Safety Task Force: 2014 update. *J of Clinic Lipidol* 2014; 8: S17–S29.
36. Sukhija R, Prayaga S, Marashdeh M et al. Effect of statins on fasting plasma glucose in diabetic and nondiabetic patients. *J Investig Med* 2009; 57: 495–9.
37. Кошельская О.А., Сушкова А.С., Сушлова Т.Е. и др. Длительная терапия аторвастатином у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом: влияние на гликемию и локальную сосудистую жесткость. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2013; 12 (4): 223–9. / Koshel'skaia O.A., Sushkova A.S., Suslova T.E. i dr. Dlitel'naiia terapiia atorvastatinom u bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa i sakharным диабетом: vliianie na glikemiiu i lokal'nuiu sosudistuiu zhestkost'. Serdtse: zhurnal dlia praktikuiushchikh vrachei. 2013; 12 (4): 223–9. [in Russian]
38. Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I et al. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycemic control. *Diabetologia* 2006; 49: 1881–92.
39. Kanda M, Satoh K, Ichihara K. Effects of atorvastatin and pravastatin on glucose tolerance in diabetic rats mildly induced by streptozocin. *Biol Pharm Bull* 2003; 26: 1681–84.
40. Abel ED, Peroni O, Kim JK et al. Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver. *Nature* 2001; 409: 729–33.
41. Nakata M, Uto N, Maruyama I, Yada T. Nitric oxide induces apoptosis via Ca²⁺-dependent processes in the pancreatic beta-cell line MIN6. *Cell Struct Funct* 1999; 24: 451–5.
42. Yada T, Nakata M, Shiraishi T, Kakei M. Inhibition by simvastatin, but not pravastatin, of glucose-induced cytosolic Ca²⁺ signaling and insulin secretion due to blockade of L-type Ca²⁺ channels in rat islet beta-cells. *Br J Pharmacol* 1999; 126: 1205–13.
43. Navarese EP, Buffon A, Andreotti F et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2013; 111: 1123–30.
44. Kawai Y, Sato-Ishida R, Motoyama A, Kajinami K. Place of pitavastatin in the statin armamentarium: promising evidence for a role in diabetes mellitus. *Drug Des Devel Ther* 2011; 5: 283–97.
45. Carter AA, Gomes T, Camacho X et al. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ* 2013; 346: f2610.
46. Zhou Y, Yuan Y, Cai RR et al. Statin therapy on glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Exp Opin Pharmacother* 2013; 14: 1575–84.
47. Sabatine MS, Wiviott SD, Morrow DA et al. High-dose atorvastatin associated with worse glycemic control: PROVE-IT TIMI-2 substudy (Abstract). *Circulation* 2004; 110: S834.

48. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–58.
49. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685–96.
50. Takano T, Yamakawa T, Takahashi M et al. Influences of statins on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb* 2006; 13: 95–100.
51. Ogawa H, Matsui K, Saito Y et al. Differences between rosuvastatin and atorvastatin in lipid-lowering action and effect on glucose metabolism in Japanese hypercholesterolemic patients with concurrent diabetes. Lipid-lowering with highly potent statins in hyperlipidemia with type 2 diabetes patients (LISTEN) study. *Circ J* 2014; 78 (10): 2512–15.
52. Collins R, Armitage J, Parish S et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005–16.
53. Study of the effectiveness of additional reductions in cholesterol and homocysteine (SEARCH) Collaborative group. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1658–69.
54. Koh KK, Quon MJ, Han SH et al. Differential metabolic effects of pravastatin and simvastatin in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2009; 204: 483–90.
55. Baker WL, Talati R, Coleman CI. Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87 (1): 98–107.
56. Ishikawa M, Namiki A, Kubota T et al. Effect of pravastatin and atorvastatin on glucose metabolism in nondiabetic patients with hypercholesterolemia. *Inter Med* 2006; 45: 51–5.
57. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001; 103: 357–62.
58. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–30.
59. Lamendola C, Abbasi F, Chu JW et al. Comparative effects of rosuvastatin and gemfibrozil on glucose, insulin, and lipid metabolism in insulin-resistant, nondiabetic patients with combined dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2005; 95: 189–93.
60. Anagnostis P, Selamatzidou D, Polyzos SA et al. Comparative effects of rosuvastatin and atorvastatin on glucose metabolism and adipokine levels in non-diabetic patients with dyslipidemia: a prospective randomized open-label study. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 679–83.
61. Ma T, Tien L, Fang CL, Liou YS, Jong GP. Statins and new-onset diabetes: a retrospective longitudinal cohort study. *Clin Ther* 2012; 34 (9): 1977–83.
62. Кошельская О.А., Винницкая И.В., Конько Т.Ю. и др. Сравнительное рандомизированное исследование по оценке влияния длительной терапии розувастатином в сочетании с комбинацией atorvastatina и ezetimiba на показатели углеводного обмена и уровень адипокинов у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом. *Кардиология*. 2015; 3 (55): 39–46. / Koshel'skaia O.A., Vinnitskaia I.V., Kon'ko T.Iu. i dr. Sravnitel'noe randomizirovannoe issledovanie po otsenke vliianiia dlitel'noi terapii rozuvastatinom v sochetanii s kombinatsiei atorvastatina i ezetimiba na pokazateli uglevodnogo obmena i uroven' adipokinov u bol'nykh ishemicheskoi bolezniu serdtsa i sakharnym diabetom. *Kardiologiya*. 2015; 3 (55): 39–46. [in Russian]
63. MKuser W, Perwitz N, Meier B et al. Direct adipotropic actions of atorvastatin: differentiation state-dependent induction of apoptosis, modulation of endocrine function, and inhibition of glucose uptake. *Eur J Pharmacol* 2007; 564 (1–3): 37–46.
64. Sasaki J, Iwashita M, Kono SJ. Statins: beneficial or adverse for glucose metabolism. *Atheroscler Thromb* 2006; 13: 123–9.
65. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fund Clin Pharmacol* 2004; 19: 117–25.
66. Djousse L, Gaziano JM, Buring JE, Lee I-M. Dietary omega-3 fatty acids and fish consumption and risk of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 143–50.
67. Flory JH, Ellenberg S, Szapary PO et al. Antidiabetic action of bezafibrate in a large observational database. *Diabetes Care* 2009; 32: 547–51.
68. Deushi M, Nomura M, Kawakami A. Ezetimibe improves liver steatosis and insulin resistance in obese rat model of metabolic syndrome. *FEBS Lett* 2007; 581: 5664–70.
69. Yagi S, Akaike M, Aihara K et al. Ezetimibe ameliorates metabolic disorders and microalbuminuria in patients with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17: 173–80.
70. Moutzouri E, Liberopoulos E, Mikhailidis DP et al. Comparison of the effects of simvastatin vs. rosuvastatin vs. simvastatin/ezetimibe on parameters of insulin resistance. *Int Clin Pract* 2011; 65 (11): 1141–8.
71. Du Broff RJ. The statin diabetes conundrum: short-term gain, long-term risk or inconvenient truth? *Evid Based Med* 2015; 20 (4): 121–3.
72. Kearney P, Blackwell L, Collins R et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117–25.
73. Sheng X, Murphy M, Macdonald T, Wei L. Effect of statins on total cholesterol concentrations and cardiovascular outcomes in patients with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 1201–8.
74. de Lorgeril M, Hamazaki T, Kostucki W et al. Is the use of cholesterol-lowering drugs for the prevention of cardiovascular complications in type 2 diabetics evidence-based? A systematic review. *Rev Recent Clin Trials* 2012; 7: 150–7.
75. Liew SM, Lee PY, Hanafi NS et al. Statins use is associated with poorer glycemic control in a cohort of hypertensive patients with diabetes and without diabetes. *Diabetology Metabol Syndrome* 2014; 6: 53. doi:10.1186/1758-5996-6-53.
76. Sverdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet* 2014; S0140-6736(14)61183-1.
77. Besseling J, Kastelein JJP, Defesche JC et al. Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2015; 313 (10): 1029–36. doi: 10.1001/jama.2015.1206.
78. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* 2013; 368: 1279–90.
79. Salas-Salvado J, Bullo M, Babio N et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the mediterranean diet. Results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care* 2011; 34 (1): 14–9.
80. Jahangir E, Fazio S, Sampson UKA. Incident diabetes and statins: the blemish of an undisputed heavy weight champion? *Br J Clin Pharmacol* 2012; 75 (4): 955–8.
81. Chogtu B, Magazine R, Bairy KL. Statin use and risk of diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2015; 6 (2): 352–7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Карпов Ростислав Сергеевич – академик РАН, д-р мед. наук, проф., науч. рук. ФГБНУ НИИ кардиологии. E-mail: tvk@cardio-tomsk.ru
 Кошельская Ольга Анатольевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. ФГБНУ НИИ кардиологии. E-mail: koshel@cardio-tomsk.ru

Современная антиагрегантная терапия у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска

Д.А.Напалков[✉]

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

В данном обзоре литературы анализируются имеющаяся доказательная база и рекомендации по применению основных антиагрегантов, используемых в реальной клинической практике. Приводятся сведения о современных представлениях в отношении применения ацетилсалициловой кислоты для первичной профилактики сердечно-сосудистых событий. Обсуждается пошаговый подход к индивидуальной оценке пользы от применения ацетилсалициловой кислоты в первичной профилактике, предложенный Рабочей группой по тромбозам Европейского общества кардиологов.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тикагрелор, сердечно-сосудистая заболеваемость, первичная профилактика, вторичная профилактика, оценка риска, безопасность.

[✉]dminap@mail.ru

Для цитирования: Напалков Д.А. Современная антиагрегантная терапия у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 36–39.

Modern antiplatelet therapy in patients at high cardiovascular risk

D.A.Napalkov[✉]

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

This literature review examines the available evidence base and recommendations for the use of basic antiplatelet agents used in clinical practice. Data on the current understanding on the use of acetylsalicylic acid (ASA) for primary prevention of cardiovascular events is reviewed. We discuss the step-wise approach to the individual assessment of benefits from the use of ASA in primary prevention, proposed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology.

Key words: aspirin, clopidogrel, ticagrelor, cardiovascular disease, primary prevention, secondary prevention, risk assessment, safety.

[✉]dminap@mail.ru

For citation: Napalkov D.A. Modern antiplatelet therapy in patients at high cardiovascular risk. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 36–39.

Тромбоциты являются центральным звеном патогенеза ишемической болезни сердца (ИБС). В последние годы гораздо чаще стала назначаться разная антиагрегантная (в том числе и комбинированная) терапия для снижения сердечно-сосудистого риска у различных групп пациентов [1]. Индивидуализация выбора антиагрегантов – основная проблема современной кардиологии. Противоречивые и не всегда однозначные данные исследований и метаанализов, к сожалению, приводят к тому, что врачи не назначают антиагреганты даже в тех случаях, когда сомнений в правильности этого действия быть не должно.

Антиагреганты ингибируют разные звенья тромбоцитарного ответа. Любая длительная терапия данным классом препаратов актуализирует необходимость поддержания баланса между риском атеротромбоза и геморрагических событий.

Ацетилсалициловая кислота

Ацетилсалициловая кислота (АСК) – широко назначаемый препарат из класса антиагрегантов. После приема внутрь пиковая концентрация в крови достигается уже через 30 мин [2]. В низких дозах АСК ацетилирует циклооксигеназу 1-го типа (ЦОГ-1) тромбоцитов, что приводит к необратимому, почти тотальному ингибированию продукции тромбоксана A_2 [3]. С учетом невозможности синтеза новой ЦОГ-1 антиагрегантный эффект АСК сохраняется намного дольше периода полувыведения препарата вплоть до появления в организме нового пула тромбоцитов (через 7–10 дней) [4, 5].

В ряде исследований и метаанализов было изучено влияние АСК на профилактику развития разных форм ИБС [6, 7]. У пациентов, перенесших инфаркт миокарда, т.е. для вторичной профилактики ИБС, применение АСК на 25% достоверно снижает относительный риск повторных сосудистых событий (инфаркты, инсульты, в целом – сосудистую смертность) [6]. Аналогичное снижение риска отмечено и в других когортах пациентов, имеющих в анамнезе нестабильную стенокардию и перенесенный инсульт

[6, 7]. Таким образом, АСК имеет убедительную доказательную базу по вторичной профилактике ИБС.

Что касается первичной профилактики ишемических событий, где частота самих событий (1 на 1 тыс. пациентов) существенно ниже, чем в когортах пациентов, уже перенесших сосудистую катастрофу в прошлом (10–60 на 1 тыс. пациентов), то она постоянно вызывает вопросы и споры. Недавно проведенный анализ исследований по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включавший 95 тыс. пациентов, продемонстрировал снижение относительного риска сосудистых событий на фоне приема АСК на 12% (снижение абсолютной частоты произошло с 0,57 до 0,51%), а также снижение числа коронарных событий – на 18%, но главным образом за счет нефатальных инфарктов. Динамики показателей смертности отмечено не было, а абсолютное количество кровотечений возросло с 0,07 до 0,1% [7].

По-видимому, столь противоречивые данные связаны с тем, что анализировались очень разнородные группы пациентов. Ожидается, что с увеличением сердечно-сосудистого риска будет более очевидна и польза от длительной терапии АСК. С другой стороны, известно, что многие факторы риска атеротромбоза также предрасполагают и к повышению риска кровотечений. Кроме того, в последнее время много говорится о резистентности, а точнее, о псевдорезистентности к АСК. Так, у пациентов с сахарным диабетом антиагрегантный эффект АСК значительно слабее, чем у пациентов с нормальным углеводным обменом. Больные, вынужденные находиться на постоянном приеме нестероидных противовоспалительных средств, также могут оказаться в состоянии клинической резистентности к АСК: данные препараты, конкурируя за связывание с ЦОГ-1 тромбоцитов, «вытесняют» АСК и, следовательно, снижают ее эффективность [2].

В научной литературе появляется информация о том, что АСК в кишечнорастворимой форме имеет существенно меньшую биодоступность, чем АСК, всасывающаяся в желудке [2]. Так, в исследовании 400 здоровых добровольцев, у

которых после приема антиагрегантов определялась агрегация тромбоцитов, оказалось, что в группе, принимавшей АСК в кишечнорастворимой форме, была отмечена резистентность (у 49% человек). У этих же лиц, которым была назначена АСК немедленного высвобождения (всасывание из желудка), резистентность к АСК не была зарегистрирована ни в одном случае (!) [8]. Таким образом, речь может идти о «псевдорезистентности» к АСК на фоне применения не всегда адекватных форм ее доставки в организм.

Тем не менее Рабочая группа по тромбозам Европейского кардиологического общества в 2014 г. разработала согласительный документ, на основании которого считается, что наиболее целесообразно использовать индивидуальный, а не групповой подход при принятии решения о назначении АСК для первичной профилактики сердечно-сосудистых событий [9]. Несмотря на то что в популяции пациентов без ССЗ сердечно-сосудистые риски несоизмеримо ниже, тем не менее необходимо выделять из общей массы тех больных, у которых применение АСК позволит предотвратить первый инфаркт или первый инсульт. Это можно назвать стратегией персонализированной медицины. АСК уже и раньше предлагали рассматривать как «гендерный» препарат: предотвращение первого инфаркта у мужчин и неэффективность для этой цели у женщин, предотвращение первого инсульта у женщин и неэффективность у мужчин. Однако дальше ряда публикаций дело не пошло.

Предложенный экспертами «пошаговый подход» к определению целесообразности назначения АСК может быть вполне успешно использован и в российской практике, особенно в ходе программы диспансеризации населения, направленной как раз на активное выявление лиц с факторами риска для проведения своевременных немедикаментозных и медикаментозных мероприятий (см. рисунок).

В последнее время большое внимание уделяется не только целесообразности применения АСК, но и его разным формам, которые, будучи сопоставимыми по эффективности, различаются по безопасности. В той же самой «промежуточной» группе риска (10–20%) при первичной профилактике, назначая АСК, любой врач постарается выбрать наиболее безопасную форму: баланс между пользой и риском и так слишком хрупок. В этом вопросе большинство исследований показывают преимущество так называемой буферной формы АСК, т.е. содержащей антацид (например, гидроксид магния).

В ретроспективном исследовании Y.Hirata и соавт. [10] анализировались 1402 пациента, наблюдаемые в течение 3–8 лет, которые получали низкие дозы АСК и без терапии антиагрегантами. В группе АСК, в сравнении с контрольной группой, достоверно чаще выявлялись кровотечения и латентное падение уровня гемоглобина, но среди пациентов, получавших АСК с антацидом, по сравнению с больными, которые принимали кишечнорастворимые формы АСК, была отмечена тенденция ($p=0,06$) к меньшей частоте снижения показателей красной крови.

В недавно опубликованном исследовании M.Takada и соавт. [11] изучалась огромная база данных (2005–2011 гг.) рецептурного назначения разных форм АСК и сопутствующих препаратов (преимущественно ингибиторов протонной помпы и ингибиторов H_2 -гистаминовых рецепторов), а также проводился анализ медицинских карт для выявления появляющихся в них гастроэнтерологических диагнозов на фоне длительного приема АСК. Результаты исследования показали, что применение кишечнорастворимых форм АСК приводило к достоверному возрастанию риска появления диагноза «язвенная болезнь» через полгода терапии в 1,58 раза и через год – в 1,39 раза, диагноза «гастрит» или «дуоденит» – в 1,3 раза. В 14 раз возрос риск возникновения мелены через полгода терапии, а через 1 год он повышался уже 20-кратно. Терапия «буфер-

ной» формой АСК (АСК в сочетании с антацидом) сопровождалась снижением риска появления диагноза «язвенная болезнь» в 1,96 раза через полгода и в 1,79 раза – через 1 год терапии. Случаев мелены на подобной терапии зафиксировано не было, а общее число желудочно-кишечных кровотечений при использовании обеих форм АСК было сопоставимым. Таким образом, с позиции профилактики потенциального ulcerогенного действия АСК, необходимого довольно большому пулу пациентов, особенно в уязвимых группах больных, лекарственная форма АСК с антацидом в одной таблетке, по современным представлениям, может считаться более предпочтительной.

Тиенопиридиновые ингибиторы $P2Y_{12}$ -рецепторов тромбоцитов

Тиенопиридины необратимо блокируют $P2Y_{12}$ -рецепторы тромбоцитов, пожизненно блокируя их АДФ-опосредованную активацию [12, 13]. Первым препаратом данной группы был **тиклопидин**, снижавший частоту сосудистых событий и смертность в разных группах пациентов, однако необходимость двукратного приема и серьезные побочные эффекты (выраженная нейтропения, тромбоцитопеническая пурпура) привели к его повсеместной замене на клопидогрел [12].

Клопидогрел всасывается в кишечнике как пролекарство и, попадая в плазму, быстро трансформируется эстеразами в конечное вещество [14]. В зависимости от величины нагрузочной дозы (600 или 300 мг) пиковая концентрация препарата в плазме возникает через 2–6 ч [15].

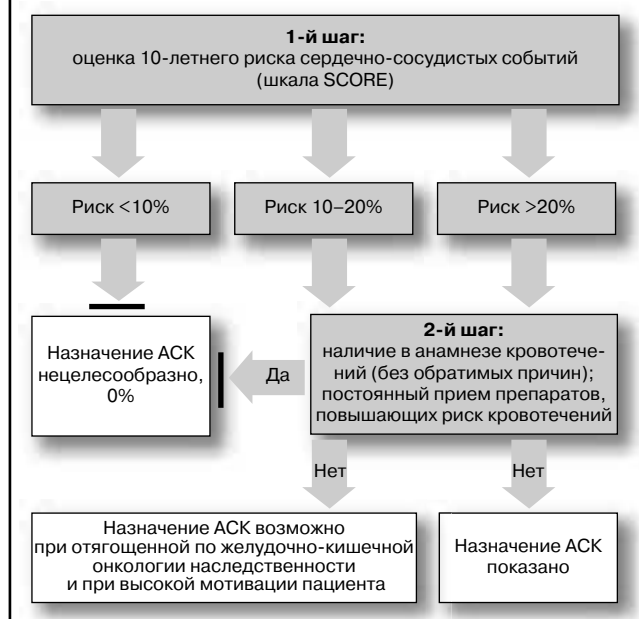
В исследовании CAPRIE изучалась доза клопидогрела 75 мг/сут как альтернатива АСК в дозе 325 мг/сут у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, имеющих ИБС, перенесенный инсульт или заболевание периферических артерий в анамнезе. В результате на клопидогреле было отмечено несколько меньшее (на 8,7%) число ишемических событий, а геморрагические риски в группах АСК и клопидогрела были сопоставимыми. Таким образом, клопидогрел в качестве альтернативы может использоваться для вторичной профилактики ИБС у пациентов высокого риска, не переносящих АСК [16].

В исследовании CURE было показано, что комбинированная терапия клопидогрелом и АСК (двойная антиагрегантная терапия) в течение 1 года после острого коронарного синдрома (ОКС) на 20% снижает риск сосудистых событий, а после чрескожного васкулярного вмешательства – даже на 31%. Несмотря на увеличение общего числа больших кровотечений (с 2,7% на монотерапии до 3,7% – на двойной антиагрегантной), число жизнеугрожающих кровотечений и внутричерепных кровоизлияний было сопоставимым [17].

Преимущества двойной антиагрегантной терапии не распространяются на всех без исключения пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. В исследовании CHARISMA изучалась эффективность комбинации клопидогрел + АСК и монотерапии АСК у стабильных пациентов для первичной и вторичной профилактики ИБС. Пациенты с ОКС и после стентирования в исследование не включались. При одинаковой частоте конечных точек на фоне двух схем антиагрегантной терапии умеренные кровотечения достоверно чаще фиксировались на двойной антиагрегантной терапии. Из субанализа стало ясно, что у пациентов, получавших терапию для первичной профилактики ИБС, назначение двух антиагрегантов не добавляло никакой пользы, но увеличивало риск кровотечений. А вот у больных, имевших в анамнезе ишемические события, усиленная терапия была более эффективной (6,6% против 8,3% пациентов с событиями на монотерапии) [18].

Таким образом, клопидогрел, в основном в поддержку АСК, остается неотъемлемым компонентом двойной антиагрегантной терапии у пациентов с острой коронарной

Пошаговый подход к индивидуальной оценке целесообразности применения АСК для первичной профилактики ССЗ (адаптировано из [9]).



патологией. Кроме того, комбинация АСК + клопидогрел считается возможной для тромбопрофилактики у пациентов с фибрилляцией предсердий при невозможности назначения антикоагулянтной терапии.

Третий представитель класса **празугрел** также применялся в дополнение к АСК в качестве нагрузочной дозы 60 мг с переходом на поддерживающую – 10 мг в сравнении с клопидогрелом (300 мг нагрузочная доза с переходом на 75 мг поддерживающей в исследовании TRITON-TIMI 38) [19]. На комбинации АСК + празугрел число событий у пациентов с ОКС, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, оказалось на 20% ниже, чем на комбинации АСК + клопидогрел, но при этом достоверно возросло число геморрагических событий, включая фатальные кровотечения и внутричерепные кровоизлияния. Преимущество новой комбинации исчезало у пациентов старше 75 лет и массой тела менее 60 кг, а у пациентов с инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе исходы были даже хуже. В настоящее время применение празугрела лимитировано.

Нетиенопиридиновые ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов

Прямые обратимые ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов в последнее время изучались в клинических исследованиях. С учетом их краткосрочного действия на тромбоциты они сочетают в себе баланс эффективности и минимизированного риска неконтролируемых кровотечений. **Тикагрелор** является аналогом аденозинтрифосфата и обратимо блокирует рецепторы тромбоцитов на срок 1–2 дня. Некоторым неудобством данного антиагреганта, отличающего его от остальных, является необходимость двукратного приема в течение суток.

В исследовании PLATO тикагрелор (нагрузочная доза – 180 мг, поддерживающая – 90 мг 2 раза в сутки) назначался в комбинации с АСК у пациентов с ОКС, другой группе пациентов назначалась стандартная комбинация АСК + клопидогрел (нагрузочная доза – 300 мг, поддерживающая – 75 мг/сут). Через 1 год терапии в группе АСК + тикагрелор число сосудистых событий оказалось достоверно на 16%

меньше при отсутствии различий по числу геморрагических осложнений. Было также отмечено снижение общей смертности: 4,5% на комбинации АСК + тикагрелор против 5,9% на комбинации АСК + клопидогрел. Когда из анализа были исключены кровотечения после планового проведения у ряда пациентов аортокоронарного шунтирования, оказалось, что число больших кровотечений на тикагрелоре достоверно выше, чем ожидалось (4,5% против 3,8%) [20]. Таким образом, данный антиагрегант также балансирует на грани эффективности и безопасности, поэтому для уточнения показаний к его применению необходимы дальнейшие исследования и данные реальной клинической практики.

Существуют также внутривенные антиагреганты – кангрелор и элиногрел (в России не зарегистрированы), ингибитор гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa-типа – эптифибатид, применяемый для ведения пациентов с ОКС и чрескожным коронарным вмешательством (на нем также отмечается большое количество кровотечений), ингибитор фосфодиэстеразы дипиридамола, пролонгированная форма которого используется в составе комбинированной терапии с АСК для вторичной профилактики ишемического инсульта у пациентов с синусовым ритмом [1].

В ближайшее десятилетие нам предстоит узнать результаты большого количества не завершенных к данному моменту исследований с применением разных антиагрегантов, которые, возможно, проложат дорогу к персонализированной антиагрегантной терапии – выбору конкретного препарата в конкретной клинической ситуации. А до тех пор в качестве фундамента антиагрегантной терапии по-прежнему остается АСК, появившаяся в аптеках в далеком 1899 г. и спасающая за это время не один миллион жизней.

Литература/References

- Kolandaivelu K, Bhatt DL. Antiplatelet therapy in Coronary Heart Disease Prevention. *Cardiol Clin* 2011; 29: 71–85.
- Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R et al. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005; 353 (22): 2373–83.
- Patrono C, Rocca B. The future of antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 2010; 61: 49–61.
- Sakhuja R, Yeh RW, Bhatt DL. Antiplatelet agents in acute coronary syndromes. *Curr Probl Cardiol* 2010; 35 (3): 123–70.
- Campbell CL, Smyth S, Montalescot G et al. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007; 297 (18): 2018–24.
- Baigent C, Sudlow C, Collins R et al. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324 (7329): 71–86.
- Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2009; 373 (9678): 1849–60.
- Grosser T, Fries S, Lawson JA et al. Drug resistance and pseudoresistance. An unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation* 2013; 127: 377–85.
- Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg JM, et al. Aspirin Therapy in Primary Cardiovascular Disease Prevention: A Position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 319–27.
- Hirata Y, Kataoka H, Shimura T et al. Incidence of gastrointestinal bleeding in patients with cardiovascular disease: buffered aspirin versus enteric-coated aspirin. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 803–9.
- Takada M, Fujimoto M, Hosomi K. Difference in risk of gastrointestinal complications between users of enteric-coated and buffered low-dose aspirin. *Int J Clin Pharm Ther* 2014; 52 (3): 181–91.
- Michelson AD. Antiplatelet therapies for the treatment of cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9 (2): 154–69.
- Bhatt DL, Topol EJ. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2 (1): 15–28.
- Kolandaivelu K, Bhatt DL. Overcoming «resistance» to antiplatelet therapy: targeting issue of nonadherence. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7 (8): 461–7.
- Von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G et al. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600- and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intra-coronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) trial. *Circulation* 2005; 112 (19): 2946–50.
- CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *N Engl J Med* 2002; 346 (10): 939–49.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345 (7): 494–502.
- Windecker S, Meier B. Late coronary stent thrombosis. *Circulation* 2007; 116 (17): 1952–65.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 116 (25): 2923–32.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361 (11): 1045–57.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Напалков Дмитрий Александрович – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: dminap@mail.ru

Болезнь Крона и адгезивно-инвазивные *Escherichia coli*: патогенетические параллели

И.В.Маев¹, Д.Н.Андреев^{✉1}, Д.В.Ракитина², Ю.П.Байкова², Е.С.Вьючнова¹, Е.Г.Лебедева¹

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

²ФГБУН НИИ физико-химической медицины ФМБА России. 119435, Россия, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а

Болезнь Крона (БК) – мультисистемное заболевание, характеризующееся гранулематозным трансмуральным воспалением с сегментарным поражением любого отдела желудочно-кишечного тракта. Этиология БК носит комплексный характер. В ее основе лежит иррациональный агрессивный иммунный ответ на компоненты кишечной микробиоты у генетически предрасположенных лиц. В обзорной статье приведены данные о дисбиотических изменениях кишечника, ассоциированных с БК. Обсуждается роль адгезивно-инвазивных *Escherichia coli* как потенциального фактора, участвующего в процессах развития БК.

Ключевые слова: болезнь Крона, микробиота, дисбиоз, *Escherichia coli*, адгезивно-инвазивные *Escherichia coli*.

✉dna-mit8@mail.ru

Для цитирования: Маев И.В., Андреев Д.Н., Ракитина Д.В. и др. Болезнь Крона и адгезивно-инвазивные *Escherichia coli*: патогенетические параллели. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 40–43.

Crohn's disease and the adhesive-invasive *Escherichia coli*: pathogenetic parallels

I.V.Maev¹, D.N.Andreev^{✉1}, D.V.Rakitina², Yu.P.Baikova², E.S.Viuchnova¹, E.G.Lebedeva¹

¹Moscow State Medical Stomatological University named by A.I.Evdokimova of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

²Institute of Physico-Chemical Medicine of Russia. 119435, Russian Federation, Moscow, ul. Malaya Pirogovskaya, d. 1a

Crohn's disease (CD) is a multisystem disease characterized by transmural granulomatous inflammation with segmental lesion of any part of the gastrointestinal tract. Its etiology is complex and based on an irrational aggressive immune response to the components of the gut microbiota in genetically predisposed individuals. In this review the article presents data on changes in bowel dysbiotic associated with CD. The role of the adhesive and invasive *Escherichia coli* as a potential factor involved in the development of CD.

Key words: Crohn's disease, microbiota, dysbiosis, *Escherichia coli*, adhesive-invasive *Escherichia coli*.

✉dna-mit8@mail.ru

For citation: Maev I.V., Andreev D.N., Rakitina D.V. et al. Crohn's disease and the adhesive-invasive *Escherichia coli*: pathogenetic parallels. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 40–43.

Введение

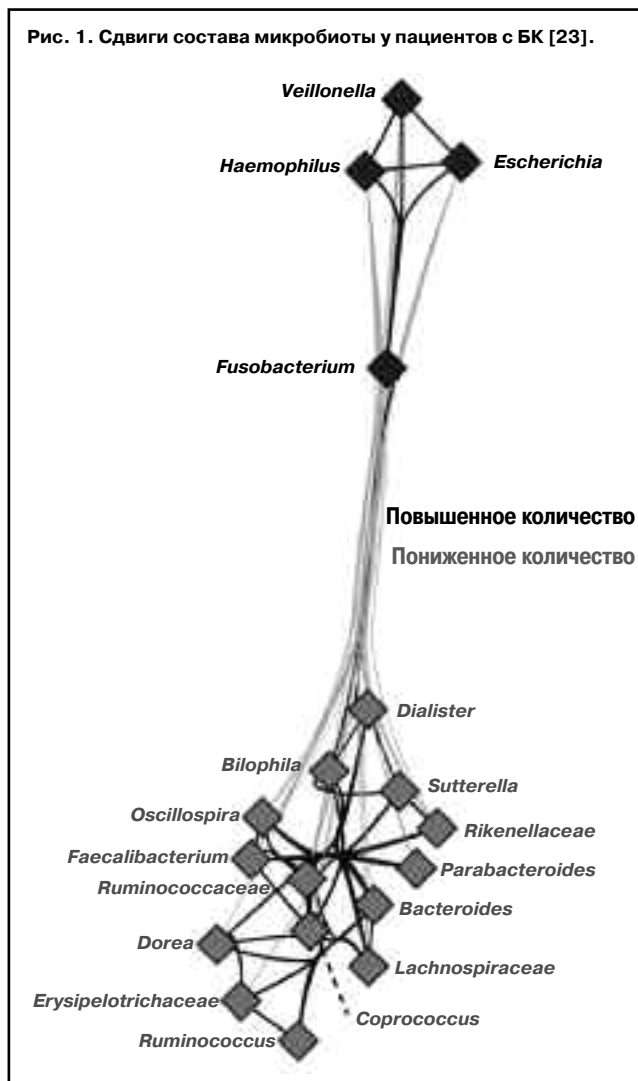
Болезнь Крона (БК) – мультисистемное заболевание, характеризующееся гранулематозным трансмуральным воспалением с сегментарным поражением любого отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. Преимущественной локализацией патологического процесса при БК является дистальный отдел тонкой кишки и проксимальный отдел толстой кишки, однако заболевание может манифестировать с поражения верхних отделов ЖКТ [1–3]. Согласно эпидемиологическим исследованиям заболеваемость и распространенность БК характеризуется перманентной тенденцией к росту во многих регионах мира [4, 5]. В развитых странах Европы и Северной Америки распространенность заболевания в среднем составляет от 150 до 250 больных на 100 тыс. населения [4–6]. В свою очередь заболеваемость БК составляет от 3,1 до 14,6 случая на 100 тыс. населения в год [7]. Ввиду того, что ни терапевтические методы лечения, ни хирургические не могут полностью излечить от БК, главной целью лечения являются индукция и поддержание ремиссии [1]. При этом средства консервативной терапии, применяющиеся в современной клинической практике (глюкокортикостероиды, препараты 5-аминосалициловой кислоты, иммуносупрессоры), позволяющие обеспечить достижение стойкой ремиссии лишь менее чем в 50% случаев [8, 9]. Безусловно, это определяется неполным раскрытием всех этиопатогенетических механизмов, задействованных в генезе данной патологии. Действительно, несмотря на почти вековой период изучения БК, этиология заболевания остается достоверно неизвестной. Согласно наиболее распространенной гипотезе считается, что этиология заболевания носит комплексный характер и в основе ее лежит иррациональный агрессивный иммунный ответ на компоненты кишечной микробиоты у генетически предрасположенных лиц [10–12].

Роль дисбиоза в генезе БК

Влияние состава микробиоты кишечника на процессы индукции воспаления в нем было показано на модельных организмах [13, 14]. Первые свидетельства такого явления у людей были получены в клинических работах, показавших, что разнообразие флоры фекалий было связано с тенденцией к улучшению симптоматики БК и что экспонирование терминальных отделов подвздошной кишки к содержимому просвета (как результат операции) приводило к усилению воспаления [15, 16]. Причиной индукции воспаления при БК может быть отсутствие толерантности к антигенам, присутствующим в нормальной микрофлоре [17]. К настоящему времени известно, что пациенты с БК имеют существенные отклонения микробиома кишечника, проявляющиеся дисбиозом [18, 19]. Данные изменения характеризуются снижением количества большинства условно положительных видов бактерий (*Firmicutes* и *Bacteroidetes*) и повышением микроорганизмов, обладающих патогенным потенциалом (*Enterobacteriaceae*) [20–22]. Подобные ассоциации также были выявлены в крупном исследовании при педиатрической форме БК с повышением в составе кишечной микрофлоры семейств *Enterobacteriaceae*, *Pasteurellaceae*, *Veillonellaceae* и *Fusobacteriaceae* (рис. 1) [23]. При этом общий состав микробиоты у пациентов с БК характеризуется снижением разнообразия [19].

Стоит отметить, что к настоящему времени достоверно неизвестно, являются ли дисбиотические изменения предшественниками БК или следствием воспалительного процесса, однако существуют достоверные данные, что триггерами данных изменений могут являться средовые факторы, в том числе факторы образа жизни пациента [24]. К таким факторам относятся табакокурение, «западный» тип диеты (большое количество жиров и сахара в рационе

Рис. 1. Сдвиги состава микробиоты у пациентов с БК [23].



в сочетании с низким количеством пищевых волокон), а также антибиотикотерапия [24–26].

Адгезивно-инвазивные *Escherichia coli* и БК

Поиск организмов, инициирующих БК, базируется на постулатах Коха и до сих пор не привел к однозначной идентификации патогена. В согласии с концепцией о мультифакторной причине воспалительных заболеваний кишечника следует применить модифицированный постулат Коха, принимая во внимание возможную генетическую предрасположенность хозяина. Накопленные на сегодня данные подтверждают предположение, что у ряда пациентов с БК имеются нарушения компонентов врожденного иммунитета. Так, в полногеномных ассоциативных исследованиях были выявлены ассоциации БК с мутациями генов, регулирующих процессы врожденного иммунитета, включая рекогницию бактериального паттерна и аутофагию (NOD2/CARD15, ATG16L1 и IRGM) [27–29].

Ген NOD2/CARD15 кодирует цитозольный белок NOD2, который является внутриклеточным паттерн-распознающим рецептором, связывающим мурамил-дипептид (МДП) – компонент бактериального пептидогликана стенок грамположительных и грамотрицательных бактерий [30, 31]. Мутации гена NOD2/CARD15 затрагивают регион рекогниции МДП, нарушая привязку МДП к белку NOD2 [30, 32]. И хотя к настоящему времени отсутствует общепринятая модель, объясняющая ассоциацию мутаций гена NOD2/CARD15 с развитием БК, большинство специалистов сходятся во мнении, что именно это нарушение определяет иррациональную активацию иммунного ответа на компоненты кишечной микробиоты [28, 29, 33, 34]. Поми-

мо этого, с риском развития БК ассоциированы мутации генов ATG16L1 и IRGM, регулирующих процесс аутофагии – селективной утилизации микроорганизмов в лизосомах клетки [34–36]. Несостоятельность процесса аутофагии может снижать клиренс ряда бактерий, обладающих патогенными свойствами. Ввиду этого в настоящий момент активно исследуется взаимосвязь БК с возможными каузативными инфекционными агентами, в частности адгезивно-инвазивными *Escherichia coli* (АИЕС) [37, 38].

E. coli – наиболее изучаемый за последние 15 лет в контексте этиологии БК микроорганизм [37, 38]. У 36,7% пациентов с БК содержание *E. coli* в микробиоте подвздошной кишки сильно превышает 1% (у здоровых лиц это наблюдается в 6,2% случаев) [39]. Более того, повышенные уровни anti-*E. coli* OmpC-антител наблюдаются у 55% пациентов с БК и лишь у 5% здоровых лиц [40, 41]. При этом уровень anti-*E. coli* OmpC-антител нередко коррелирует с тяжестью заболевания [40].

Большинство *E. coli*, ассоциированных с БК, обладают способностями к адгезии к эпителиоцитам слизистой оболочки, внедрению в них, а также к активной репликации внутри макрофагов [38, 42, 43]. Данный фенотип *E. coli* получил название АИЕС [43]. К настоящему времени было показано, что штаммы АИЕС, изолированные от больных БК, обладают определенной гетерогенностью [44–47]. При этом наиболее изученным штаммом является LF82, и большинство патогенетических закономерностей ассоциации АИЕС с БК в литературе описано на его модели [37, 38, 42].

Проведенные к настоящему времени экспериментальные исследования продемонстрировали роль АИЕС в индукции патологического процесса, сходного с БК [48, 49]. АИЕС (штамм LF82) способны индуцировать тяжелый колит, ассоциированный с низкой выживаемостью, потерей массы тела, ректальными кровотечениями на фоне эрозивного повреждения слизистой кишечника у трансгенных мышей, экспрессирующих человеческий гликопротеин CEACAM6. При этом наблюдается повышение провоспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17, а уровень противовоспалительного ИЛ-10, наоборот, снижается [48]. Фактически такой же эффект был отмечен на модели хронической АИЕС-инфекции (штамм NRG857c) у не-трансгенных мышей с развитием трансмурального воспаления и фиброза на фоне повышения провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли (ФНО)- α и ИЛ-17 [49].

АИЕС обладают целым рядом свойств, которые можно охарактеризовать как вирулентные. Микроорганизмы экспрессируют фимбрии 1-го типа (FimH), обеспечивающие адгезию к эпителиоцитам слизистой оболочки кишечника [50]. Данный процесс опосредуется связью фимбрий с поверхностным гликопротеином эпителиоцитов подвздошной кишки CEACAM6, повышенная экспрессия которого наблюдается у 35% пациентов с БК [51, 52]. Помимо этого, фимбрии 1-го типа обладают способностью к связи с белком GP2 на апикальной поверхности М-клеток, покрывающих пейеровы бляшки. Эта особенность в сочетании с экспрессией длинных полярных фимбрий (Lpf) позволяет АИЕС транслоцироваться в собственную пластинку слизистой оболочки, где они контактируют с макрофагами и дендритными клетками [53]. Инвазия в эпителиальные клетки осуществляется посредством взаимодействия OmpC АИЕС и поверхностного гликопротеина GP96 энтероцитов [54]. Данный процесс ассоциируется с продукцией энтероцитами провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-8 и CCL20, что приводит к рекрутированию в зону контакта с инфектом макрофагов и антиген-представляющих клеток [55, 56].

Важной особенностью АИЕС является их способность к выживанию и активной репликации внутри макрофагов (рис. 2) [37, 38, 57]. При этом в макрофагах не активируется процесс клеточной гибели, в том числе и апоптоз [58].

Рис. 2. Репликация АИЕС внутри макрофага [57].

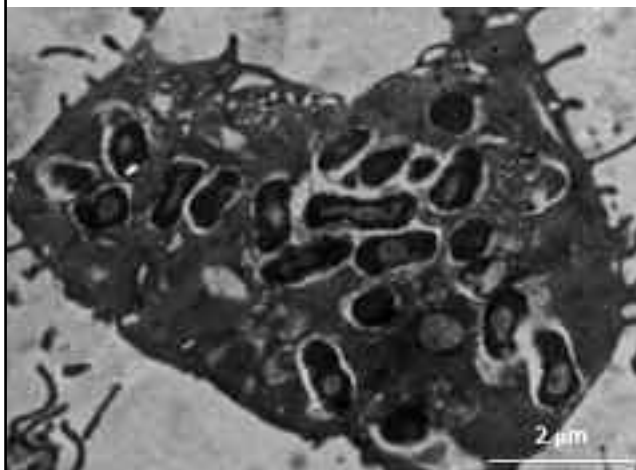
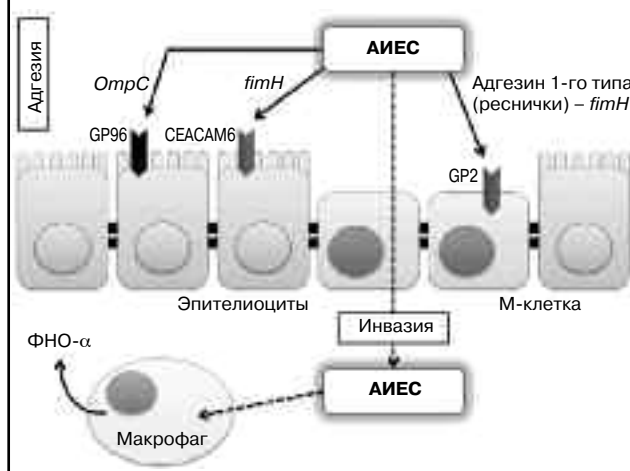


Рис. 3. Факторы вирулентности АИЕС.



На настоящий момент природа этих событий до конца не изучена. Отчасти эти явления могут объясняться дефектами аутофагии, за счет которых инактивируется клиренс АИЕС [59]. Действительно, при наличии однонуклеотидного полиморфизма гена ATG16L1 (T300A), ассоциированного с БК, клиренс АИЕС мононуклеарными клетками существенно снижен [60]. Более того, в недавнем экспериментальном исследовании было показано, что АИЕС могут модулировать активность микроРНК (MIR30C и MIR130A), которые приводят к регрессии экспрессии белков ATG16L1 и IRGM, тем самым ингибируя процесс аутофагии [61]. Инактивация апоптоза макрофагов и дендритных клеток при инвазии АИЕС может опосредоваться альтерацией функции каспазы-3, играющей одну из ключевых ролей в процессе программируемой клеточной гибели [62]. Репликация АИЕС внутри макрофагов приводит к перманентной активации иммунокомпетентных клеток, продукции ФНО- α , а также к формированию гранулемы – характерного признака БК [18, 63]. Помимо этого, макрофаги, продуцируя ФНО- α , способствуют повышению экспрессии CEACAM6, усиливая потенциал к колонизации слизистой АИЕС [42, 52].

На вирулентный потенциал АИЕС могут оказывать влияние внешние факторы. Относительно недавно было показано, что мальтодекстрин – полисахарид, являющийся продуктом неполного гидролиза крахмала и используемый в качестве пищевой добавки, способствует увеличению экспрессии фимбрий 1-го типа АИЕС, приводя к усилению адгезивной способности микроорганизма [64]. Стоит отметить, что мальтодекстрин нередко используется в пищевой промышленности в развитых странах – регионах с высокой распространенностью БК. В экспериментальных исследованиях была отмечена и обратная ассоциация – крилевое масло снижает адгезивные и инвазивные свойства микроорганизма [65].

Текущий теоретический базис позволяет рассматривать АИЕС как потенциальную терапевтическую мишень при БК. В исследованиях *in vitro* была показана эффективность фторхинолонсодержащих режимов антибактериальной терапии [66]. Однако важно отметить, что мультирезистентность АИЕС наблюдается в 65,5% случаев [67]. Более того, в условиях *in vivo* АИЕС обладают выраженной способностью к формированию биопленок [68], которые существенно снижают чувствительность микроорганизмов к антибактериальной терапии. В экспериментальной работе была показана эффективность лактоферрина в снижении инвазивного потенциала АИЕС (штамм LF82) [69].

Определенные перспективы могут быть связаны с применением трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) при БК. Данная методика с успехом заняла свое место в те-

рапии рецидивирующего псевдомембранозного колита [70]. Тем не менее по состоянию на сегодняшний момент доказательная база применения ТФМ при БК весьма ограниченная. В метаанализе ряда когортных исследований частота ремиссии при применении ТФМ составила 60,5% (95% доверительный интервал: 28,4–85,6%), однако рандомизированных контролируемых работ в этом направлении на сегодняшний день нет [71].

Заключение

Таким образом, АИЕС обладают целым рядом свойств, которые можно охарактеризовать как вирулентные (рис. 3). Так, у лиц с генетической предрасположенностью (NOD2/CARD15, ATG16L1 и IRGM) репликация АИЕС в макрофагах в условиях сниженного клиренса микроорганизмов может индуцировать иррациональный иммунный ответ с развитием характерных для БК воспалительных изменений. Безусловно, пока не совсем ясно, насколько все экспериментальные исследования *in vitro*, проведенные в этом контексте, воспроизводимы *in vivo*, однако это открывает перспективы для дальнейшего изучения изложенных патогенетических параллелей.

Литература/References

1. Маев И.В., Андреев Д.Н. Новые подходы к диагностике и лечению болезни Крона. Терапевт. архив. 2014; 8: 4–12. / Maev I.V., Andreev D.N. Novye podkhody k diagnostike i lecheniyu bolezni Krona. Terapevt. arkhiv. 2014; 8: 4–12. [in Russian]
2. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Гастродуоденальная форма болезни Крона. РЖГТК. 2015; 5: 5–9. / Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. Gastroduodenal'naya forma bolezni Krona. RZhGGK. 2015; 5: 5–9. [in Russian]
3. Sands BE, Siegel CA. Crohn's disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 10th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2015: chap 115.
4. Burisch J, Munkholm P. Inflammatory bowel disease epidemiology. Curr Opin Gastroenterol 2013; 29 (4): 357–62.
5. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology 2012; 142 (1): 46–54.
6. Kappelman MD, Moore KR, Allen JK, Cook SF. Recent trends in the prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in a commercially insured US population. Dig Dis Sci 2013; 58 (2): 519–25.
7. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology 2004; 126: 1504–17.
8. Sandborn WJ. Current directions in IBD therapy: what goals are feasible with biological modifiers? Gastroenterology 2008; 135 (5): 1442–7.
9. Bai A, Peng Z. Biological therapies of inflammatory bowel disease. Immunotherapy 2010; 2 (5): 727–42.
10. CarriIre J, Darfeuille-Michaud A, Nguyen HT. Infectious etiopathogenesis of Crohn's disease. World J Gastroenterol 2014; 20 (34): 12102–17.
11. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature 2007; 448 (7152): 427–34.
12. Strober W, Fuss I, Mannon P. The fundamental basis of inflammatory bowel disease. J Clin Invest 2007; 117 (3): 514–21.
13. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA et al. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders. Cell 1990; 63: 1099–112.
14. Matsumoto S, Okabe Y, Setoyama H et al. Inflammatory bowel disease-like enteritis and caecitis in a senescence accelerated mouse P1/Yit strain. Gut 1998; 43: 71–8.

15. Rutgeerts P, Geboes K, Peeters M et al. Effect of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. *Lancet* 1991; 338: 771–4.
16. D'Haens GR, Geboes K, Peeters M et al. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology* 1998; 114: 262–7.
17. Duchmann R, Neurath MF, Meyer zum Buschenfelde KH. Responses to self and non-self intestinal microflora in health and inflammatory bowel disease. *Res Immunol* 1997; 148: 589–94.
18. Hold GL, Smith M, Grange C et al. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: what have we learnt in the past 10 years? *World J Gastroenterol* 2014; 20 (5): 1192–210.
19. Fyri SE, M zes G, Sipos F. Dysbiotic gut microbiome: A key element of Crohn's disease. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2015; 43: 36–49.
20. Mondot S, Kang S, Furet JP et al. Highlighting new phylogenetic specificities of Crohn's disease microbiota. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 185–92.
21. Baumgart M, Dogan B, Rishniw M et al. Culture independent analysis of ileal mucosa reveals a selective increase in invasive *Escherichia coli* of novel phylogeny relative to depletion of Clostridiales in Crohn's disease involving the ileum. *ISME J* 2007; 1: 403–18.
22. Kotlowski R, Bernstein CN, Sepel S, Krause DO. High prevalence of *Escherichia coli* belonging to the B2+D phylogenetic group in inflammatory bowel disease. *Gut* 2007; 56: 669–75.
23. Gevers D, Kugathasan S, Denson LA et al. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 2014; 15 (3): 382–92.
24. Frolkis A, Dieleman LA, Barkema HW et al. Environment and the inflammatory bowel diseases. *Can J Gastroenterol* 2013; 27: e18–e24.
25. Parkes GC, Whelan K, Lindsay JO. Smoking in inflammatory bowel disease: Impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 717–25.
26. Chapman-Kiddell CA, Davies PS, Gillen L, Radford-Smith GL. Role of diet in the development of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 137–51.
27. Liu JZ, Anderson CA. Genetic studies of Crohn's disease: past, present and future. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28 (3): 373–86.
28. Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические механизмы развития болезни Крона. Молекулярная медицина. 2014; 3: 21–7. / Maev IV, Andreev D.N. Molecular-genetic mechanisms of development of Crohn's disease. *Molekuliarnaia meditsina*. 2014; 3: 21–7. [in Russian]
29. Maev IV, Andreev D.N. Role of mutations in NOD2/CARD15, ATG16L1, and IRGM in the pathogenesis of Crohn's disease. *Int J Biomedicine* 2014; 4 (1): 7–10.
30. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 603–6.
31. Girardin SE, Boneca IG, Viala J et al. Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. *J Biol Chem* 2003; 278 (11): 8869–72.
32. Grimes CL, Ariyananda Lde Z, Melnyk JE, O'Shea EK. The innate immune protein Nod2 binds directly to MDP, a bacterial cell wall fragment. *J Am Chem Soc* 2012; 134 (33): 13535–7.
33. Zhou Z, Lin XY, Akolkar PN et al. Variation at NOD2/CARD15 in familial and sporadic cases of Crohn's disease in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:3095–101.
34. Hampe J, Franke A, Rosenstiel P et al. A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nat Genet* 2007; 39 (2): 207–11.
35. Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD et al. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat Genet* 2007; 39: 596–604.
36. Nguyen HT, Lapaquette P, Bringer MA, Darfeuille-Michaud A. Autophagy and Crohn's disease. *J Innate Immun* 2013; 5 (5): 434–43.
37. Smith EJ, Thompson AP, O'Driscoll A, Clarke DJ. Pathogenesis of adherent-invasive *Escherichia coli*. *Future Microbiol* 2013; 8 (10): 1289–300.
38. Маев И.В., Андреев Д.Н., Ракитина Д.В., Байкова Ю.П. Роль дефектов аутофагии и значение адгезивно-инвазивных *Escherichia coli* в генезе болезни Крона. РЖГТК. 2015; 3: 61–9. / Maev IV, Andreev D.N., Rakitina D.V., Baikova Yu.P. Role of defects of autophagy and significance of adhesive-invasive *Escherichia coli* in the genesis of Crohn's disease. *RZhGtK*. 2015; 3: 61–9. [in Russian]
39. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P et al. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 127: 412–21.
40. Landers CJ, Cohavy O, Misra R et al. Selected loss of tolerance evidenced by Crohn's disease-associated immune responses to auto- and microbial antigens. *Gastroenterology* 2002; 123 (3): 689–99.
41. Mei L, Targan SR, Landers CJ et al. Familial expression of anti-*Escherichia coli* outer membrane porin C in relatives of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130 (4): 1078–85.
42. Martinez-Medina M, Garcia-Gil LJ. *Escherichia coli* in chronic inflammatory bowel diseases: An update on adherent invasive *Escherichia coli* pathogenicity. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5 (3): 213–27.
43. Darfeuille-Michaud A. Adherent-invasive *Escherichia coli*: a putative new *E. coli* phenotype associated with Crohn's disease. *Int J Med Microbiol* 2002; 292: 185–93.
44. Martinez-Medina M, Aldeguer X, Lopez-Siles M et al. Molecular diversity of *Escherichia coli* in the human gut: new ecological evidence supporting the role of adherent-invasive *E. coli* (AIEC) in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15 (6): 872–82.
45. Vejborg RM, Hancock V, Petersen AM et al. Comparative genomics of *Escherichia coli* isolated from patients with inflammatory bowel disease. *BMC Genomics* 2011; 12: 316.
46. Sobieszczańska BA, Duda-Madej AB, Turniak MB et al. Invasive properties, adhesion patterns and phylogroup profiles among *Escherichia coli* strains isolated from children with inflammatory bowel disease. *Adv Clin Exp Med* 2012; 21 (5): 591–9.
47. Conte MP, Longhi C, Marazzato M et al. Adherent-invasive *Escherichia coli* (AIEC) in pediatric Crohn's disease patients: phenotypic and genetic pathogenic features. *BMC Res Notes* 2014; 7: 748.
48. Carvalho FA, Barnich N, Sivignon A et al. Crohn's disease adherent-invasive *Escherichia coli* colonize and induce strong gut inflammation in transgenic mice expressing human CEACAM. *J Exp Med* 2009; 206 (10): 2179–89.
49. Small CL, Reid-Yu SA, McPhee JB, Coombes BK. Persistent infection with Crohn's disease-associated adherent-invasive *Escherichia coli* leads to chronic inflammation and intestinal fibrosis. *Nat Commun* 2013; 4: 1957.
50. Barnich N, Carvalho FA, Glasser AL et al. CEACAM6 acts as a receptor for adherent-invasive *E. coli*, supporting ileal mucosa colonization in Crohn disease. *J Clin Invest* 2007; 117: 1566–74.
51. Barnich N, Darfeuille-Michaud A. Role of bacteria in the etiopathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13 (42): 5571–6.
52. Barnich N, Darfeuille-Michaud A. Abnormal CEACAM6 expression in Crohn disease patients favors gut colonization and inflammation by adherent-invasive *E. coli*. *Virulence* 2010; 1 (4): 281–2.
53. Chassaing B, Rolhion N, de Vallée A et al. Crohn disease-associated adherent-invasive *E. coli* bacteria target mouse and human Peyer's patches via long polar fimbriae. *J Clin Invest* 2011; 121: 966–75.
54. Rolhion N, Barnich N, Bringer MA et al. Abnormally expressed ER stress response chaperone Gp96 in CD favours adherent-invasive *Escherichia coli* invasion. *Gut* 2010; 59: 1355–62.
55. Subramanian S, Rhodes JM, Hart CA et al. Characterization of epithelial IL-8 response to inflammatory bowel disease mucosal *E. coli* and its inhibition by mesalamine. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 162–75.
56. Eaves-Pyles T, Allen CA, Taormina J et al. *Escherichia coli* isolated from a Crohn's disease patient adheres, invades, and induces inflammatory responses in polarized intestinal epithelial cells. *Int J Med Microbiol* 2008; 298: 397–409.
57. Tawfik A, Flanagan PK, Campbell BJ. *Escherichia coli*-host macrophage interactions in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (27): 8751–63.
58. Glasser AL, Boudeau J, Barnich N et al. Adherent invasive *Escherichia coli* strains from patients with Crohn's disease survive and replicate within macrophages without inducing host cell death. *Infect Immun* 2001; 69: 5529–37.
59. Lapaquette P, Glasser AL, Huett A et al. Crohn's disease-associated adherent-invasive *E. coli* are selectively favoured by impaired autophagy to replicate intracellularly. *Cell Microbiol* 2010; 12: 99–113.
60. Sadaghian Sadabad M, Regeling A, de Goffau MC et al. The ATG16L1-T300A allele impairs clearance of pathosymbionts in the inflamed ileal mucosa of Crohn's disease patients. *Gut* 2014. pii: gutjnl-2014-307289. doi
61. Nguyen HT, Dalmasso G, Müller S et al. Crohn's disease-associated adherent invasive *Escherichia coli* modulate levels of microRNAs in intestinal epithelial cells to reduce autophagy. *Gastroenterology* 2014; 146 (2): 508–19.
62. Dunne KA, Allam A, McIntosh A et al. Increased S-nitrosylation and proteasomal degradation of caspase-3 during infection contribute to the persistence of adherent invasive *Escherichia coli* (AIEC) in immune cells. *PLoS One* 2013; 8: e68386.
63. Meconi S, Vercellone A, Levillain F et al. Adherent-invasive *Escherichia coli* isolated from Crohn's disease patients induce granulomas in vitro. *Cell Microbiol* 2007; 9: 1252–61.
64. Nickerson KP, McDonald C. Crohn's disease-associated adherent-invasive *Escherichia coli* adhesion is enhanced by exposure to the ubiquitous dietary polysaccharide maltodextrin. *PLoS One* 2012; 7: e52132.
65. Costanzo M, Cesi V, Prete E et al. Krill oil reduces intestinal inflammation by improving epithelial integrity and impairing adherent-invasive *Escherichia coli* pathogenicity. *Dig Liver Dis* 2015. pii: S1590-8658(15)00625-8.
66. Subramanian S, Roberts CL, Hart CA et al. Replication of Colonic Crohn's Disease Mucosal *Escherichia coli* Isolates within Macrophages and Their Susceptibility to Antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52 (2): 427–34.
67. Dogan B, Scherl E, Bosworth B et al. Multidrug resistance is common in *Escherichia coli* associated with ileal Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 141–50.
68. Martinez-Medina M, Naves P, Blanco J et al. Biofilm formation as a novel phenotypic feature of adherent-invasive *Escherichia coli* (AIEC). *BMC Microbiol* 2009; 9: 202.
69. Bertuccini L, Costanzo M, Iosi F et al. Lactoferrin prevents invasion and inflammatory response following *E. coli* strain LF82 infection in experimental model of Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2014; 46 (6): 496–504.
70. Bowman KA, Broussard EK, Surawicz CM. Fecal microbiota transplantation: current clinical efficacy and future prospects. *Clin Exp Gastroenterol*. 2015;8:285-91
71. Colman RJ, Rubin DT. FMT as therapy for inflammatory bowel disease: a systemic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2014; 8 (12): 1569–81.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Маев Игорь Вениаминович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, проректор по учебной работе ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Андреев Дмитрий Николаевич – ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: dna-mit8@mail.ru

Ракитина Дарья Викторовна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. протеомного анализа ФГБУН НИИ ФХМ

Байкова Юлия Павловна – канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. протеомного анализа ФГБУН НИИ ФХМ

Выучнова Елена Станиславовна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Лебедева Екатерина Геннадиевна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Современный взгляд на кардиальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Г.Л.Юренев[✉], А.А.Самсонов, Т.В.Юренева-Тхоржевская

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

В прошлые годы вопросам кардиальных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), включая боль за грудиной, нарушения ритма сердца и проводимости, было посвящено много публикаций. Однако классификация ГЭРБ, принятая на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Монреале в 2005 г., относит боли в грудной клетке к типичным, а не внепищеводным проявлениям заболевания, а аритмии и внутрисердечные блокады вообще не рассматривает в качестве синдрома, ассоциированного с ГЭРБ.

К вероятным причинам болевого синдрома (БС) при ГЭРБ относят спазм гладкой мускулатуры пищевода в ответ на раздражение рефлюктом его слизистой оболочки, висцеральную гиперчувствительность и ишемические боли, связанные с поражением сосудов атеросклеротическим процессом. В последнем случае БС не является прямым следствием ГЭРБ. Однако это заболевание имеет общие факторы риска с ишемической болезнью сердца (ИБС), что обуславливает их коморбидное течение (среди лиц с ИБС распространенность ГЭРБ выше, чем в общей популяции). Кроме того, есть данные, что раздражение рефлюктом слизистой оболочки пищевода способно вызывать рефлекторный спазм коронарных артерий, что сопровождается ишемическими проявлениями на электрокардиограмме и типичной клинической симптоматикой стенокардии. С этим могут быть связаны сложности дифференциальной диагностики пищеводных и ишемических болей.

Транзиторные нарушения сердечного ритма и проводимости также являются одной из проблем при ведении таких пациентов, поскольку гастроэзофагеальные рефлюксы (ГЭР) способны выступать непосредственными триггерами аритмий. К механизмам относят дисбаланс вегетативных влияний на сердце, включая висцеро-висцеральные рефлекс, связанные с раздражением слизистой оболочки пищевода и опосредуемые через блуждающий нерв; воспалительный процесс, который способен переходить со стенки пищевода на рядом расположенную стенку левого предсердия; механическую компрессию передней стенки левого предсердия проходящей по пищеводу пищей.

Таким образом, современная классификация ГЭРБ не предусматривает наличия кардиального синдрома среди внепищеводных проявлений заболевания. Боли ишемического характера и нарушения ритма сердца, связанные с ГЭР, следует рассматривать с позиций коморбидности.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, внепищеводные проявления, кардиальные проявления, некоронарогенная боль в грудной клетке, ишемическая болезнь сердца, аритмии при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, кардиальный синдром X.

[✉]yurenev@list.ru

Для цитирования: Юренев Г.Л., Самсонов А.А., Юренева-Тхоржевская Т.В. Современный взгляд на кардиальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 44–49.

Modern look at cardiac manifestations of gastroesophageal reflux disease

G.L.Yurenev[✉], A.A.Samsonov, T.V.Yureneva-Tkhorzhevskaya

A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

In the recent past, cardiac manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD), including chest pain and heart rhythm disturbances was the subject of many publications. However, the classification of GERD, adopted at the World Congress of Gastroenterology in Montreal in 2005, refers chest pain to typical (not extra-esophageal) manifestations of the disease. Cases of cardiac arrhythmia are not considered as a syndrome associated with GERD.

The probable causes of chest pain (CP) in GERD include esophageal smooth muscle spasm in response to irritation by refluxate its mucosa, visceral hypersensitivity and ischemic pain associated with atherosclerotic vascular disease process. In the latter case the CP is not a direct consequence of GERD. However, this pathology has common risk factors with coronary artery disease (CAD), which results in their comorbidity (prevalence of GERD is higher among patients with CAD than in the general population). Furthermore, there is data that irritation of esophageal mucosa by refluxate is able to cause reflex spasm of the coronary arteries, which is accompanied by ischemic manifestations on the electrocardiogram and the typical clinical symptoms of angina. That's why distinguishing ischemic and esophageal kinds of pain may be difficult.

Gastroesophageal reflux is able to be a trigger of cardiac rhythm and conduction disturbances. Among mechanisms may be imbalance of autonomic influences on the heart, including viscerovisceral reflexes caused by irritation of the esophagus and mediated via the vagus nerve; inflammatory process, which is able to spread from the esophageal wall to the adjacent left atrium wall; and the mechanical compression of the anterior left atrium wall by food passing through the esophagus.

Thus, the modern classification of GERD does not assume the presence of cardiac syndrome among extra-esophageal manifestations of the disease. Ischemic pain and cardiac arrhythmias associated with GERD should be considered from the standpoint of comorbidity.

Key words: gastroesophageal reflux disease, extra-esophageal manifestations, cardiac manifestations, non-cardiac chest pain, coronary artery disease, arrhythmia in gastroesophageal reflux disease, cardiac syndrome X.

[✉]yurenev@list.ru

For citation: Yurenev G.L., Samsonov A.A., Yureneva-Tkhorzhevskaya T.V. Modern look at cardiac manifestations of gastroesophageal reflux disease. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 44–49.

Предыстория вопроса

Начиная с последнего десятилетия прошлого века внимание многих исследователей привлечено к вопросам внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [1]. Помимо бронхопульмонального, оториноларингологического и стоматологического синдромов описываются также и кардиальные нарушения: боли за грудиной, нарушения ритма сердца и проводимости.

Боли в грудной клетке при ГЭРБ часто напоминают по характеру ангинозные, однако их возникновение не связано с поражением венечных артерий, что подтверждается коронарной ангиографией. Загрудинная боль, как и изжога, возникает вследствие раздражения рефлюктом слизистой оболочки пищевода, хотя до настоящего времени

не найдено однозначного объяснения, почему в одних случаях воздействие кислоты ощущается в виде жжения за грудиной или в эпигастрии, а в других – как боль в грудной клетке [2]. Тем более что есть категория пациентов, которые в разные периоды времени могут испытывать либо изжогу, либо боль [3, 4]. Существует предположение, что у некоторых больных раздражение слизистой оболочки пищевода желудочным содержимым вызывает рефлекторный спазм его гладкой мускулатуры, ощущаемый как боль [5]. Ряд авторов уточняют, что возникающее при этом нарушение моторики пищевода сопровождается хаотичными непропульсивными сокращениями его гладкой мускулатуры и гипертензией мышц нижнего пищеводного сфинктера, что способно вызывать болевые ощущения за грудиной [6]. Однако, по мнению других источников, убе-

дательных доказательств, подтверждающих данную гипотезу, в том числе в работах с выполнением у таких пациентов манометрии пищевода, в современной литературе пока не представлено [2]. Во всяком случае появление боли в грудной клетке далеко не всегда сопровождается повышением внутрипищеводного давления.

С другой стороны, есть мнение, что у больных с нормальным давлением в полости пищевода боль в грудной клетке может быть обусловлена висцеральной гиперчувствительностью, связанной с нарушением процесса обработки сенсорной информации, поступающей в мозг из пищевода, локализацией усиленного восприятия афферентных стимулов на уровне головного или задних рогов спинного мозга [7]. Другие исследователи говорят также и о возможной периферической гиперчувствительности пищевода, обусловленной повышенной чувствительностью нервных окончаний афферентных волокон, в том числе в результате повреждения тканей пищевода воспалительным процессом, спазмом или повторяющимися механическими воздействиями. Причем, по-видимому, эзофагеальная гиперчувствительность сохраняется намного дольше, чем осуществляется воздействие вызвавших ее причинных факторов [8]. Поскольку у лиц с некоронарогенной болью в грудной клетке часто выявляется снижение порога чувствительности также и к иным висцеральным и соматическим болевым раздражителям, то это позволяет предположить ведущую роль именно центральных механизмов гиперчувствительности в патогенезе данного синдрома [2].

В последние годы внепищеводные кардиальные проявления ГЭРБ стали упоминаться в публикациях значительно реже. Во многом это связано с тем, что на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Монреале (2005 г.) была принята новая синдромальная классификация ГЭРБ, которая утвердила принцип разделения всех клинических проявлений этого заболевания на пищеводные и внепищеводные. Согласно этой классификации к эзофагеальным проявлениям относят типичный рефлюксный синдром (изжога, регургитация, кислая отрыжка, дисфагия, одышка и др.), синдром рефлюксной боли в грудной клетке, а также синдромы с органическим поражением пищевода (рефлюкс-эзофагит, пептическая стриктура, пищевод Баррета, аденокарцинома). Внепищеводные проявления подразделяются на синдромы, связь которых с ГЭРБ точно установлена (кашель, ларингит, бронхиальная астма, эрозии зубной эмали), и синдромы, связь которых с ГЭРБ предполагается (фарингит, синусит, идиопатический фиброз легких, рецидивирующий средний отит) [9]. Таким образом, согласно современной классификации ГЭРБ, синдром боли в грудной клетке, будучи весьма характерным проявлением, отнесен к типичной, а не внепищеводной симптоматике. Что касается нарушений ритма сердца и проводимости, то они остались за пределами классификации, и поэтому мы проанализируем имеющиеся на сегодняшний день факты по этому вопросу.

Другие причины боли в грудной клетке у пациентов с ГЭРБ

Вместе с тем и сама проблема болей в грудной клетке у лиц с ГЭРБ в настоящее время не может считаться полностью разрешенной. В том числе следует учитывать, что даже факт подтверждения этого заболевания с помощью эзофагогастродуоденоскопии и/или рН-импедансометрии еще не гарантирует отсутствие другой причины возникновения болевого синдрома (БС), по отношению к которой ГЭРБ может оказаться просто сопутствующей патологией.

Например, частыми причинами болей в грудной клетке являются поражения ее костно-мышечного каркаса, позвоночника, межреберных нервов. В том числе необходимо исключать синдром Титце (реберный хондрит), остео-

артроз грудино-реберных суставов, остеохондроз позвоночника (в том числе с грыжами межпозвоночных дисков), остеоартроз его нижнешейных (С6–С7) и верхнегрудных (Th1–Th6) отделов, опухоли спинного мозга. Данные изменения могут вызывать как грудную спондилодинию (боль в области позвоночника), так и отраженные боли в передних отделах грудной клетки. Боли в грудной клетке могут быть следствием мышечных травм, фибромиалгии, межреберной невралгии и опоясывающего герпеса, при котором трудности диагностики возникают в период, предшествующий характерным высыпаниям. Боль в области сердца могут вызывать поражения легких и плевры: сухой (фбринозный) плеврит, в том числе при пневмонии, пневмоторакс и рак легкого. И наконец, причиной болей в грудной клетке могут быть изменения психического статуса пациента: тревожные расстройства, депрессивные состояния, панические атаки [10].

Сочетание ГЭРБ и ишемической болезни сердца

У лиц с ГЭРБ пожилого возраста с атеросклеротическими изменениями коронарных артерий дифференциальная диагностика БС в грудной клетке кардиального и эзофагеального происхождения при использовании только лишь одних клинических данных может быть затруднена, поскольку за грудиной боль, вызываемая гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР), часто очень похожа по характеру и интенсивности на ангинозную боль, а сами рефлюксы могут быть спровоцированы в том числе и физической нагрузкой [11].

Кроме того, факторы риска в отношении развития ишемической болезни сердца (ИБС): пожилой возраст, курение, чрезмерное употребление алкоголя, ожирение (особенно абдоминальная его форма), одновременно способствуют также и появлению ГЭРБ [12, 13], что во многом предопределяет частое коморбидное течение этих заболеваний [5]. Так, распространенность ГЭРБ в общей популяции в разных регионах России составляет от 13,3 до 23,6% [11], а среди пациентов с ИБС, подтвержденной проведением коронароангиографии, – от 30 до 50% [14, 15].

Говоря о механизмах реализации факторов риска ИБС в отношении развития ГЭРБ, следует упомянуть, что курение приводит к снижению тонуса нижнего пищеводного сфинктера, увеличивая частоту ГЭР. Характерный для курильщиков кашель повышает внутрибрюшное давление, что также способствует желудочно-пищеводному забросу. Гипосаливация при хроническом курении является причиной увеличения продолжительности пищеводного клиренса [14, 16]. Абдоминальное ожирение ведет к повышению интрагастрального давления и увеличению градиента давления между желудком и пищеводом, что повышает риск развития грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ППОД) и способствует ГЭР [14].

Антиангинальные лекарственные препараты, применяемые для терапии ИБС (β-адреноблокаторы, нитраты, блокаторы кальциевых каналов), способны расслаблять гладкую мускулатуру нижнего пищеводного сфинктера, увеличивая за счет этого количество и продолжительность ГЭР [17, 18].

Помимо диагностических сложностей, обусловленных схожестью ангинозной и эзофагеальной боли, необходимо учитывать, что ГЭР способны выступать также и триггерами настоящей стенокардии. Так, установлено, что у некоторых пациентов, страдающих ГЭРБ, возникает рефлексный спазм коронарных артерий в ответ на раздражение слизистой оболочки пищевода соляной кислотой [14, 15, 19] либо температурным воздействием (например, горячей или холодной жидкостью) [2]. Нарушение коронарного кровотока при этом ведет к развитию типичного БС в грудной клетке и появлению электрокардиографических изменений, характерных для ишемии миокарда [15,

20]. Были получены данные, что сочетание ГЭРБ со стенокардией напряжения характеризуется взаимнымотяжением. Также у больных со стенокардией чаще выявляется эрозивная форма ГЭРБ, а на фоне последней у пациентов с ИБС чаще развивается крупноочаговый инфаркт миокарда [21]. При выполнении суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) с одновременной записью результатов 24-часовой рН-метрии было показано, что у коморбидных пациентов, страдающих ГЭРБ в сочетании с ИБС, частота и продолжительность эпизодов депрессии сегмента *ST* были достоверно выше, чем у лиц только с ИБС [22]. А в исследовании с синхронным проведением манометрии пищевода и ЭКГ было продемонстрировано, что эпизоды депрессии сегмента *ST* сопутствуют появлению гастроэзофагеальных волн у пациентов с вариантной (вазоспастической) стенокардией, хотя подобного феномена не было установлено у больных с типичной стенокардией напряжения [23].

Одновременное возникновение спастических реакций пищевода и коронарных артерий сердца обусловлено близким анатомическим расположением и общностью иннервации этих органов. Большинство исследователей считают, что функциональные расстройства сердечно-сосудистой системы у пациентов с патологией верхних отделов пищеварительного тракта опосредуются через вегетативную нервную систему. Так, было показано, что при проведении теста Бернштейна (орошение 0,1 N соляной кислотой дистальной трети пищевода) происходит нарушение коронарного кровотока с появлением типичной для стенокардии боли за грудиной [24]. Однако этого не возникает при орошении пищевода физиологическим раствором, а также отсутствии вегетативной иннервации сердца у больных, перенесших трансплантацию этого органа. Одним из вероятных механизмов взаимосвязи пищевода с системой кровообращения считают эзофаго-кардиальный рефлекс, относящийся к категории висцеро-висцеральных рефлексов, при которых возбуждение возникает и заканчивается во внутренних органах (причем в разных случаях органы-эффекторы могут отвечать либо усилением, либо торможением своих функций). Морфофункциональной основой для осуществления таких процессов являются местные рефлекторные дуги, замыкающиеся в узлах парасимпатической нервной системы, а нейромедиатором является ацетилхолин [14]. В подтверждение этого отмечается, что кардиалгии на фоне рефлюкса желудочного содержимого в пищевод часто сочетаются с явлениями вегетативной дисфункции: тахикардией, одышкой, потливостью, чувством жара или озноба, эмоциональной лабильностью, головокружением, головной болью [25]. Однако другие авторитетные исследователи убеждены, что блуждающий нерв (*nervus vagus*) совершенно точно не опосредует рефлекторный спазм венечных артерий сердца у лиц с ГЭРБ, хотя они согласны, что именно при участии *nervus vagus* у этих пациентов могут развиваться нарушения ритма сердца и проводимости [2].

Кардиальный синдром X

Дополнительные сложности с установлением причины боли в грудной клетке у пациентов с ГЭРБ возникают при наличии у них кардиального (или коронарного) синдрома X. Данный синдром характеризуется типичными для стенокардии загрудинными болями и положительными нагрузочными тестами (включая регистрацию депрессии сегмента *ST* на ЭКГ или дефектов перфузии миокарда при сцинтиграфии), при отсутствии каких-либо изменений на коронарограммах и доказательств (клинических либо ангиографических) спазма венечных артерий [26]. По разным данным, нормальные коронарограммы обнаруживают в 10–30% случаев от общего числа обследованных пациентов с типичной клинической картиной стенокардии

[27–29]. Одной из важнейших причин такого состояния считается окклюзионная патология дистальных сосудов (интрамиокардиальных артериол). Оценка их состояния находится за пределами разрешающей способности коронарографии, при которой анатомические особенности мелких коронарных артерий остаются невидимыми. Данный феномен называют также микроваскулярной стенокардией [26, 30]. С этих позиций синдром X становится одним из проявлений ИБС, поскольку понятие «ишемия миокарда» включает все случаи дисбаланса поступления кислорода и потребности миокарда в нем независимо от причин, его вызывающих [31]. Среди других гипотез происхождения синдрома X обсуждаются метаболические расстройства с нарушением синтеза энергетических субстратов в миокарде и гиперчувствительностью к болевым стимулам (снижение болевого порога на уровне таламуса) [26, 31]. И наконец, высказывалось предположение, что кардиальный синдром X может оказаться одной из внепищеводных масок ГЭРБ [32]. И хотя никакими другими работами данная гипотеза подтверждена не была, результаты этого исследования представляют определенный интерес. В частности, авторы установили, что синдром X сочетается с ГЭРБ в 24% случаев по клиническим данным и в 33% – по результатам пробы с ингибиторами протонной помпы (ИПП). Тяжесть течения стенокардии и частота развития инфарктов миокарда у больных с кардиальным синдромом X зависели от выраженности и длительности снижения рН в пищеводе менее 4,0. Успешная терапия ГЭРБ с применением ИПП уменьшала выраженность клинических проявлений этого синдрома [32].

Нарушения ритма сердца и проводимости у пациентов с ГЭРБ

Помимо псевдокоронарных болей и проблем, связанных с действительным сочетанием ГЭРБ и ИБС, среди проявлений, ассоциированных с рефлюксной болезнью, также описаны и транзиторные нарушения сердечного ритма и проводимости. Так, было показано, что ГЭР способны выступать непосредственными триггерами аритмий [14, 15, 33], как правило, суправентрикулярного характера (экстрасистолия, фибрилляция предсердий – ФП) [6, 14, 33, 34], но возможна также и желудочковая экстрасистолия [15, 34]. Сами же нарушения ритма и внутрисердечной проводимости выявляются у лиц с ГЭРБ чаще, чем в общей популяции [25]. Так, по данным суточного мониторирования ЭКГ, среди 57 пациентов с ГЭРБ нарушения ритма разного характера были обнаружены у 17 (29,8%): в основном наджелудочковая и реже – желудочковая экстрасистолия (учитывалось количество внеочередных сердечных сокращений, превышающее 1000 в сутки) и единичный случай с коротким эпизодом наджелудочковой пароксизмальной тахикардии. Причем, как правило, больные при этом не предъявляли жалоб на перебои в работе сердца или приступы сердцебиения [34].

Возникновение аритмий у пациентов с ГЭРБ связано с дисбалансом вегетативных влияний на сердце [14]. Процесс может быть запущен воздействием рефлюктата на рефлексогенные зоны дистальной части пищевода с разлитием висцеро-висцеральных рефлексов, опосредуемых через *nervus vagus* [6]. У некоторых больных повышение тонуса блуждающего нерва может приводить к парадоксальному возникновению тахикардии [14]. Ряд авторов указывают, что нарушения ритма, обусловленные ГЭРБ, часто сочетаются с признаками вегетативной дисфункции: чувством страха, тревоги, жара или ознобом, головокружением, потливостью, одышкой, эмоциональной лабильностью [6].

У пациентов с ГПОД аритмии также могут быть следствием механической компрессии передней стенки левого предсердия (ЛП) проходящей по пищеводу пищей. Если

это происходит регулярно и продолжается длительно, на протяжении многих лет, то может привести к хронической ишемии данной зоны с последующим формированием патологических путей возбуждения миокарда по типу re-entry [14]. Еще одна гипотеза состоит в том, что в результате рефлюкс-эзофагита в стенке пищевода развивается воспалительный процесс, который способен переходить на близко расположенную стенку ЛП, что может индуцировать развитие ФП [14]. Описаны случаи спонтанного восстановления синусового ритма после проведения операции фундопликации по Ниссену у больных с пароксизмами ФП, ассоциированными с приемом пищи, при отсутствии иной кардиальной патологии. Показаниями к операции служили ГПОД большого размера и длительный анамнез ГЭРБ [14, 35]. Эти наблюдения дают основание предположить, что ГЭРБ и ГПОД могут выступать в качестве пускового механизма для пароксизмов ФП.

В ретроспективном исследовании базы данных амбулаторных пациентов, охватившем 163 627 человек, было выявлено наличие ГЭРБ в 29,2% случаев, а ФП – в 4,9%. Статистический анализ показал, что ГЭРБ повышает относительный риск ФП на 39%. После корректировки данных с учетом наличия у этих пациентов факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также сопутствующей кардиальной патологии, которая с высокой долей вероятности может вызывать ФП (ИБС, кардиомиопатия, дефект межпредсердной перегородки), ГЭРБ по-прежнему достоверно повышала относительный риск ФП на 8% [36].

С целью изучения вероятности развития ФП у лиц с ГЭРБ был выполнен обзор исследований на эту тему за период с января 1972 г. по декабрь 2013 г. по базам данных: PubMed, Embase, Cochrane Library, OVIDSP, WILEY. Всего была обнаружена 2161 работа, однако для анализа были отобраны только 8 публикаций, которые соответствовали строгим критериям (оригинальные исследования с дизайном, позволяющим считать их доказательными). Было установлено, что ФП на фоне ГЭРБ выявляется чаще (на 0,62–14%) по сравнению с лицами без рефлюксной болезни. Лечение ИПП улучшает симптоматику, связанную с ФП, и способствует восстановлению синусового ритма. Несмотря на очевидно повышенный риск ФП у пациентов с ГЭРБ, особенно у лиц с выраженными клиническими симптомами этого заболевания, авторы обзора полагают, что хотя воспалительные изменения пищевода и вагусная стимуляция играют определенную роль в генезе ФП, однако детальные механизмы этого нарушения ритма при ГЭРБ в значительной мере остаются непознанными. Именно поэтому для лучшего понимания взаимосвязи и взаимозависимости данных патологических состояний необходимо проведение масштабных рандомизированных клинических исследований [37].

Заключение

Таким образом, взаимосвязь ГЭРБ и кардиальных нарушений является весьма вероятной. У пациентов с рефлюксной болезнью не только возникают псевдоангинозные боли из-за спазма гладкой мускулатуры пищевода и висцеральной гиперчувствительности, но и вследствие рефлексной коронарной вазоконстрикции могут развиваться ишемические изменения миокарда с типичной стенокардией и характерными изменениями на ЭКГ. Причем такая вероятность существует как у больных с сопутствующей ИБС, так и лиц с неизмененными коронарными артериями либо их гемодинамически незначимыми стенозами (включая пациентов с кардиальным синдромом Х). К другим значимым расстройствам деятельности сердечно-сосудистой системы относятся рефлексорные нарушения ритма сердца и проводимости. Среди прочих возможных причин аритмий у пациентов с ГЭРБ следует отметить распространение воспалительного процесса с пище-

вода на рядом расположенную стенку ЛП и механическое давление на переднюю стенку ЛП проходящей по пищеводу пищи.

Современная классификация ГЭРБ не предусматривает наличия кардиального синдрома среди внепищеводных проявлений заболевания. Боль в грудной клетке, обусловленная реакцией пищевода на воздействие рефлюктата, включая случаи висцеральной гиперчувствительности, считается типичным проявлением ГЭРБ (синдром рефлюксной боли в грудной клетке). А боли ишемического характера и нарушения ритма сердца и проводимости, триггерами которых являются ГЭР, следует рассматривать с позиций коморбидности.

Дополнительная информация

Конфликты интересов у авторов отсутствуют.

Источников финансирования, как и любой иной спонсорской помощи при подготовке данной публикации, не имеется.

Литература/References

- Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Болезни пищевода. М.: Триада-Х, 2000. / Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S. Bolezni pishchevoda. M.: Triada-X, 2000. [in Russian]
- Fass R, Eslick GD. Noncardiac chest pain: a growing medical problem. San Diego: Plural Publishing Inc., 2007.
- Bautista J, Fullerton H, Briseno M et al. The effect of an empirical trial of high-dose lansoprazole on symptom response of patients with non-cardiac chest pain – a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19 (10): 1123–30.
- Dickman R, Fass R. Non-cardiac chest pain. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 558–63.
- Маев И.В., Выючнова Е.С., Лебедева Е.Г. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Учебно-методическое пособие. М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 2000. / Maev I.V., Viuchnova E.S., Lebedeva E.G. et al. Gastroezofageal'nai refluksnaia bolezni. Uchebno-metodicheskoe posobie. M.: VUNMTS MZ RF, 2000. [in Russian]
- Фадеев Г.Д. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: как их распознать? *Сучасна гастроентерологія*. 2004; (3): 12–7. / Fadeev G.D. Vnepishchevodnye proiavleniia gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni: kak ikh rozpoznat? *Suchasna gastroenterologiya*. 2004; (3): 12–7. [in Russian]
- Hollerbach S, Bulat R, May A et al. Abnormal cerebral processing oesophageal stimuli in patients with noncardiac chest pain (NCCP). *Neurogastroenterol Motil* 2000; 12 (6): 555–65.
- Aziz Q. Acid sensors in the gut: a taste of things to come. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13 (8): 885–8.
- Vakil N, Van Zanten SV, Kahrilas P et al. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD): a Global Evidence-Based Consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (8): 1900–20.
- Маев И.В., Юренев Г.И. Некардиальные боли в грудной клетке: взгляд гастроэнтеролога и терапевта. *Кардиосомастика*. 2011; 2 (2): 14–9. / Maev I.V., Yurenev G.I. Non-cardiac chest pain: a view of gastroenterologist and therapists. *Cardiosomatics*. 2011; 2 (2): 14–9. [in Russian]
- Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиологии Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2009; 6: 4–12. / Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S. et al. Mnogotsentrovoye issledovanie «Epidemiologiya Gastroezofageal'noi Refluksnoi bolezni v Rossii» (MEGRE): pervye itogi. *Eksperiment. i klin. gastroenterologiya*. 2009; 6: 4–12. [in Russian]
- El-Serag HB, Graham DY, Satia JA, Rabenec L. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1243–50.
- Wong WM, Lai KC, Lam KF et al. Prevalence, clinical spectrum and health care utilization of gastroesophageal reflux disease in a Chinese population: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 (6): 595–604.
- Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Юсупова А.О., Кожевникова М.В. Ишемическая болезнь сердца и рефлюкс-эзофагит: сложности дифференциального диагноза и лечения больных. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2011; 21 (3): 4–12. / Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Iusupova A.O., Kozhevnikova M.V. Ishemicheskaya bolezni serdtsa i refluks-ezofagit: slozhnosti differentsial'nogo diagnoza i lecheniia bol'nykh. *Ros. zhurn. gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii*. 2011; 21 (3): 4–12. [in Russian]
- Козлова И.В., Логинов С.В., Шварц Ю.Г. Гастроэзофагеальный рефлюкс и степень эзофагита у больных ишемической болезнью сердца: влияние на показа-

- тели реполяризации миокарда и вариабельность сердечного ритма. Клин. медицина. 2004; 9: 33–5. / Kozlova I.V., Loginov S.V., Shvarts Iu.G. Gastroezofageal'nyi refluks i stepen' ezofagita u bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa: vliianie na pokazateli repolarizatsii miokarda i variabel'nost' serdechnogo ritma. Klin. meditsina. 2004; 9: 33–5. [in Russian]
16. Kahrilas PJ, Gupta RR. Mechanisms of acid reflux associated with cigarette smoking. Gut 1990; 31 (1): 4–10.
 17. Bortolotti M, Labriola E, Bacchelli S et al. "Oesophageal angina" in patients with angina pectoris: a possible side effect of chronic therapy with nitroderivates and Ca-antagonists. Ital J Gastroenterol 1992; 24 (7): 405–8.
 18. Liu Y, He S, Chen Y et al. Acid reflux in patients with coronary artery disease and refractory chest pain. Intern Med 2013; 52 (11): 1165–71.
 19. Chauhan A, Petch MC, Schofield PM. Cardio-esophageal reflex in humans as a mechanism for "linked angina". Eur Heart J 1996; 17 (3): 407–13.
 20. Логинов С.В., Козлова И.В., Шварц Ю.Г. Нарушения сердечного ритма и реполяризации миокарда у пациентов с коронарной патологией в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Вестн. аритмологии. 2002; 30: 58–61. / Loginov S.V., Kozlova I.V., Shvarts Iu.G. Narusheniia serdechnogo ritma i repolarizatsii miokarda u patsientov s koronarnoi patologiei v sochetanii s gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni'u. Vestn. aritmologii. 2002; 30: 58–61. [in Russian]
 21. Симонов Ю.В. Клиническое значение ГЭРБ у больных стабильной стенокардией. Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2008; 6: 92–100. / Simonov Iu.V. Klinicheskoe znachenie GERB u bol'nykh stabil'noi stenokardiei. Ekspirim. i klin. gastroenterologiya. 2008; 6: 92–100. [in Russian]
 22. Dobrzycki S, Baniukiewicz A, Korecki J et al. Does gastroesophageal reflux provoke the myocardial ischemia in patients with CAD? Int J Cardiol 2005; 104 (1): 67–72.
 23. Manfrini O, Bazzocchi C, Luati A et al. Coronary spasm reflects inputs from adjacent esophageal system. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006; 290 (5): H2085–H2091.
 24. Chauhan A, Mullins PA, Taylor G et al. Cardioesophageal reflex: a mechanism for «linked angina» in patients with angiographically proven coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1996; 27 (7): 1621–8.
 25. Иваников И.О. Анализ симптомов у больных ГЭРБ в России. Эксперим. и клин. гастроэнтерология. Спец. выпуск. 2004; 5: 11–4. / Ivanikov I.O. Analiz simptomov u bol'nykh GERB v Rossii. Ekspirim. i klin. gastroenterologiya. Spets. vypusk. 2004; 5: 11–4. [in Russian]
 26. Долбин И.В. Кардиальный синдром X: особенности патогенеза и лечения. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Нижний Новгород, 2011. / Dolbin I.V. Kardial'nyi sindrom Kh: osobennosti patogeneza i lecheniia. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Nizhnii Novgorod, 2011. [in Russian]
 27. Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. Arch Intern Med 2006; 166 (13): 1391–5.
 28. Kaski JC, Rosano GV, Collins P et al. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function; long-term follow-up study. J Am Coll Cardiol 1995; 25 (4): 807–14.
 29. Cannon RO. Microvascular angina and the continuing dilemma of chest pain with normal coronary angiograms. J Am Coll Cardiol 2009; 54 (10): 877–85.
 30. Cannon RO 3rd, Camici PG, Epstein SE. Pathophysiological dilemma of syndrome X. Circulation 1992; 85: 883–92.
 31. Лупанов В.П., Доценко Ю.В. Диагностика и лечение больных с кардиальным синдромом X. Рус. мед. журн. 2009; 14: 903–9. / Lupanov V.P., Dotsenko Iu.V. Diagnostika i lechenie bol'nykh s kardial'nym sindromom Kh. Rus. med. zhurn. 2009; 14: 903–9. [in Russian]
 32. Алексеева О.П., Долбин И.В. Коронарный синдром X – одна из внепищеводных масок гастроэзофагеальной рефлюксной болезни? Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2003; 6: 33–6. / Alekseeva O.P., Dolbin I.V. Koronarnyi sindrom Kh – odna iz vnepishchevodnykh masok gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni? Klin. perspektivy gastroenterologii, hepatologii. 2003; 6: 33–6. [in Russian]
 33. Cuomo R, De Giorgi F, Adinolfi L et al. Oesophageal acid exposure and altered neurocardiac function in patients with GERD and idiopathic cardiac dysrhythmias. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24 (2): 361–70.
 34. Еремина Е.Ю., Зверева С.И., Рябова Е.А. Вариабельность сердечного ритма у больных ГЭРБ. Мед. альманах. 2013; 25 (1): 37–40. / Eremina E.Iu., Zvereva S.I., Ryabova E.A. Variabel'nost' serdechnogo ritma u bol'nykh GERB. Med. al'manakh. 2013; 25 (1): 37–40. [in Russian]
 35. Gillinov AM, Rice TW. Prandial atrial fibrillation: off-pump pulmonary vein isolation with hiatal hernia repair. Ann Thorac Surg 2004; 78 (5): 1836–8.
 36. Kunz JS, Hemann B, Edwin Atwood J et al. Is there a link between gastroesophageal reflux disease and atrial fibrillation? Clin Cardiol 2009; 32 (10): 584–7.
 37. Roman C, Bruley des Varannes S, Muresan L et al. Atrial fibrillation in patients with gastroesophageal reflux disease: a comprehensive review. World J Gastroenterol 2014; 20 (28): 9592–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Юренев Георгий Леонидович – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: yurenev@list.ru

Самсонов Алексей Андреевич – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: aleksey.samsonov@gmail.com

Юреньева-Тхоржевская Тамара Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. пульмонологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: tkhorjevskaya@list.ru

Разрушение и перестройка внеклеточного матрикса в патогенезе острой очаговой ишемии головного мозга

Е.В.Константинова[✉], М.Х.Шурдумова

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

В обзоре представлен современный взгляд на участие матриксных металлопротеиназ (ММП) в патогенезе ишемического инсульта. Охарактеризованы основные типы ММП, функция которых связана с обменом соединительнотканного матрикса в норме и при патологии. Описана роль ММП при развитии атеротромбоза. Показано, что одним из факторов, приводящих к повреждению атеросклеротической бляшки, является повышение уровня ММП, особенно выраженное в наиболее уязвимой области бляшки – плечевой. С другой стороны, выявлены свойства ММП – укреплять покрышку атеросклеротической бляшки. Представлено, что уровень циркулирующей в крови ММП-9 ассоциируется с прогрессированием атеросклероза и риском сердечно-сосудистого события. Обобщены результаты экспериментальных и клинических исследований по изучению роли ММП-9 при острой ишемии головного мозга. Показано нарастание ММП-9 в первые часы острой ишемии в очаге повреждения, а также в сыворотке периферической крови. Представлены данные о разнонаправленном действии ММП-9 в патогенезе острой фокальной ишемии головного мозга. Учитывая доказанное влияние уровня ММП-9 на формирование очага ишемического повреждения, описаны группы препаратов, действующих на уровень ММП-9.

Ключевые слова: ишемический инсульт, матриксные металлопротеиназы, атеросклероз.

[✉]katekons@mail.ru

Для цитирования: Константинова Е.В., Шурдумова М.Х. Разрушение и перестройка внеклеточного матрикса в патогенезе острой очаговой ишемии головного мозга. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 50–54.

The destruction and rebuilding of the extracellular matrix in the pathogenesis of acute focal cerebral ischemia

E.V.Konstantinova[✉], M.Kh.Shurdumova

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

The review presents the current view of the part of matrix metalloproteinases (MMPs) in the pathogenesis of ischemic stroke. It describes the main types of MMP, the function of which is related to the exchange of connective tissue matrix in normal and pathological conditions. Describe the role of MMPs in the development of atherothrombosis. It is shown that one of the factors that lead to the damage of plaque, is to increase the IMF, particularly pronounced in the most vulnerable areas of plaque – the shoulder. On the other hand, revealed the properties of MMP strengthen tire atherosclerosis plaque. Transmitted by the level of circulating MMP-9 is associated with the progression of atherosclerosis and the risk of cardiovascular events. The results of experimental and clinical studies on the role of MMP-9 in acute cerebral ischemia are generalized. Shown to increase MMP-9 in the first hours of acute ischemia in the lesion and in peripheral blood serum. Presents the multidirectional action of MMP-9 in the pathogenesis of acute focal cerebral ischemia. Described the group of drugs acting on the level of MMP-9.

Key words: ischemic stroke, matrix metalloproteinases, atherosclerosis.

[✉]katekons@mail.ru

For citation: Konstantinova E.V., Shurdumova M.Kh. The destruction and rebuilding of the extracellular matrix in the pathogenesis of acute focal cerebral ischemia. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 50–54.

Матриксные металлопротеиназы при атеросклерозе

В настоящее время использование сложных технологий в фундаментальных и клинических исследованиях позволило накопить значительный объем информации о патогенезе острой ишемии головного мозга, молекулярных и биохимических основах ее патогенеза.

Среди ведущих причин развития острой фокальной ишемии головного мозга можно отметить атеросклероз сосудов головного мозга, фибрилляцию предсердий (ФП), артериальную гипертензию. ФП – основная причина развития кардиоэмболического ишемического инсульта, при этом 25% инсультов при ФП имеет атеротромботическую природу, что, по-видимому, связано с сосудистой коморбидностью и системностью таких заболеваний, как атеросклероз и артериальная гипертензия. Примерно у 50% больных с ишемическим инсультом непосредственной причиной его развития является атеротромбоз артерий головного мозга.

В последние годы опубликованы результаты крупных морфологических исследований каротидных атеросклеротических бляшек больных с атеротромботическим ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА). Гистологические исследования, проведенные вскоре после цереброваскулярного события (эндартерэктомия или смерть больного), выявили признаки нестабильности в инсультзависимой атеросклеро-

тической бляшке в каротидной артерии, которые быстро регрессировали от момента развития заболевания: уменьшается выраженность макрофагальной инфильтрации и увеличивается количество гладкомышечных клеток. Развитие ТИА не влияет так выражено, как развитие ишемического атеротромботического инсульта, на временные изменения в соответствующей бляшке [1–3]. Понятие «нестабильность бляшки» включает в себя тонкую покрышку атеромы, инфильтрацию макрофагами и Т-клетками, высокое содержание медиаторов воспаления (в том числе цитокинов) и матриксных металлопротеиназ (ММП).

ММП относятся к семейству цинковых металлопротеиназ, функция которых связана с обменом соединительнотканного матрикса в норме и при патологии. В нормальных физиологических условиях ММП играют центральную роль в процессах морфогенеза, ремоделирования и резорбции тканей. Известно более 20 представителей этого семейства, которые на основании их отношения к субстратам и доменной структуре можно разделить на 5 подсемейств:

- 1) коллагеназы (ММП-1, 8, 13, 18);
- 2) желатиназы (ММП-2, 9);
- 3) стромелизины (ММП-3, 10, 11);
- 4) мембранный тип ММП (ММП-14, 15, 16, 17);
- 5) ММП, не относящиеся к известным подсемействам (ММП-7, 12, 19, 20).

Активность ММП в тканях зависит от уровня экспрессии их генов, а также от наличия их активаторов и ингибиторов. ММП относятся к «индуцируемым» ферментам, транскрипция которых зависит от целого ряда факторов. Исключением является желатиназа А (ММП-2), экспрессия которой происходит по конститутивному пути. Семейство ММП обладает деградирующей способностью в отношении почти всех компонентов внеклеточного матрикса, встречающихся в соединительных тканях. Например, субстратами для ММП-2 и ММП-9 (желатиназы) являются: денатурированный коллаген типа 1 (желатин), нативные коллагены типов 4, 5, 7, 10 и 11, фибриноген, ламинин и др. Помимо компонентов внеклеточного матрикса у ММП была также описана деградирующая способность по отношению к цитокинам, факторам роста и другим биологически активным пептидам. Активность ММП в физиологических условиях регулируется (блокируется) специфическими тканевыми ингибиторами ММП – ТИММП, которые находятся практически во всех соединительных тканях. Выраженное стимулирующее действие на транскрипцию и синтез ММП обнаружено у нейроморальных агентов, традиционно ассоциирующихся с процессами ремоделирования: ангиотензин II, эндотелин, катехоламины. На секрецию ММП могут оказывать влияние цитокины, факторы роста, некоторые химические агенты и др. [4–7].

В интактной артериальной стенке среди всех ММП и ТИММП были обнаружены небольшие количества ММП-2, ТИММП-1 и ТИММП-2. В месте атеросклеротического повреждения определено повышенное содержание следующих ММП: ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-8, ММП-9, ММП-11, ММП-12, ММП-13, ММП-14 и ММП-16, которые могут быть секретированы практически любыми клетками атеромы (эндотелиальными, гладкомышечными, пенстыми), но основным их источником являются макрофаги. При этом в моноцитах/макрофагах атеромы относительное содержание ММП-9 самое высокое в сравнении с другими ММП. Поскольку в структуру покрышки атеросклеротической бляшки входят многие компоненты экстрацеллюлярного матрикса (коллаген, эластин и протеогликаны), большое значение в стабилизации бляшки имеют факторы, влияющие на образование и разрушение этих компонентов. В наиболее уязвимой области бляшки – плечевой – закономерно обнаружена наибольшая активность ММП [8, 9].

Повреждение атеросклеротической бляшки не является чисто механическим процессом. Макрофаги секретируют несколько классов нейтральных экстрацеллюлярных протеаз, включая ММП (коллагеназы, желатиназы, стромелизины), и другие эластолитические ферменты (такие как катепсины S и K), которые вызывают разрушение волокон коллагена, уменьшая толщину покрышки и снижая ее механическую устойчивость к разрыву. Активность ММП в бляшке параллельно увеличению в ней воспалительной клеточной инфильтрации и повышению уровня апоптоза клеток [2, 9, 10].

Баланс между ММП и ТИММП имеет ключевое значение не только для прочности или повреждения покрышки бляшки, но и для клеточной миграции в очаг атеросклеротического повреждения, в том числе миграции гладкомышечных клеток. Способствуя миграции гладкомышечных клеток из медiallyного слоя в интиму, ММП способствуют укреплению покрышки. Таким образом, ММП, с одной стороны, способствуют разрушению фиброзной покрышки бляшки, с другой – укрепляют ее [11–13].

На материале, взятом во время эндартерэктомии, у больных атеросклерозом сонных артерий установлено, что в атеросклеротических бляшках с большим липидным ядром уровень ММП-1, ММП-3, ММП-8 и ММП-9 значительно выше, чем их содержание в фиброзных бляшках [14].

Гены системы ММП рассматривались как кандидаты в формировании и прогрессировании каротидного атеро-

тромбоза [1]. Однако результаты опубликованных исследований противоречивы. Имеются данные и о наличии, и об отсутствии взаимосвязи полиморфизма гена ММП-9 и риска инсульта [15, 16].

В то же время оказалось, что уровень циркулирующей в крови ММП-9 ассоциируется с прогрессированием атеросклероза и может быть прогностически значимым. Например, N.Eldrup и соавт. [17] по результатам 4-летнего наблюдения за пациентами с атеросклерозом сонных артерий отметили, что при наличии повышения концентрации циркулирующей ММП-9 и уровня стенозирования сосуда, равном или превышающем 50%, комбинированный риск инсульта и сердечно-сосудистой смерти увеличивается в 2 раза; а при дополнительном сочетании с указанными данными ультразвукового исследования признаков «нестабильности» бляшки комбинированный риск возрастает в 4 раза.

В 2008 г. английские авторы опубликовали результаты 16-летнего наблюдения за 5,5 тыс. мужчин, в котором также установлена взаимосвязь между уровнем сывороточной ММП-9 и риском сердечно-сосудистого события. Также выявлена взаимосвязь между уровнем ММП-9 и таких факторов, как курение, уровень С-реактивного белка, уровень интерлейкина-6, фибриноген и лейкоцитоз крови [18].

Значение ММП в развитии очага острой церебральной ишемии

Разрушение и перестройка внеклеточного матрикса сопровождают ишемическое повреждение тканей [4, 7, 19].

Экспрессия ММП в головном мозге взрослого человека низкая в нормальных условиях, но возрастает при развитии ишемического повреждения [4, 20].

A.Rosell и соавт. [21] изучили концентрацию ММП-9 в веществе головного мозга больных, умерших от ишемического или геморрагического инсульта. Оказалось, что уровень ММП-9 достоверно повышен в ядре инфаркта и перинфарктной области по сравнению с интактной тканью контралатерального полушария. Аналогично более высокий уровень ММП-9 был обнаружен в мозговой ткани, окружающей область гематомы, по сравнению с контралатеральным полушарием. Таким образом, высокий уровень концентрации ММП-9 может быть маркером повреждения вещества головного мозга [22]. Обращает на себя внимание факт повышения ММП-9 в перинфарктной области. Такое же наблюдение было сделано в работе I.Cadenas и соавт. [23], что, возможно, свидетельствует о вовлеченности ММП-9 в процесс расширения зоны инфаркта головного мозга.

Источниками ММП в очаге ишемии в головном мозге часто становятся нейроны, астроциты, олигодендроциты, микроглия и эндотелиальные клетки. B.Zhao и соавт. [24] показали в эксперименте, что экспрессия ММП-9 в основном наблюдается в микроглии и эндотелиальных клетках ишемизированной зоны головного мозга мышей. Также источником ММП в очаге ишемии головного мозга могут становиться нейтрофилы, а также другие клетки, мигрирующие из циркулирующей крови [4, 7, 25].

Литературные данные по изучению уровня ММП головного мозга человека подтверждаются данными экспериментальных работ. С первых часов острой фокальной ишемии головного мозга в очаге повреждения у животных наблюдаются нарастание ММП-9 и параллельное снижение ТИММП-1. Так, например, согласно данным A.Romanic и соавт. [26], после окклюзии средней мозговой артерии крыс уровень ММП-9 в веществе головного мозга повышается через 12 ч, достигает максимального значения к концу первых суток, сохраняется повышенным в течение 5 дней и возвращается к 15-м суткам к базальным значениям. По наблюдению A.Planas и соавт. [27], у лабораторных животных рост концентрации мозговой ММП-9 на-

блюдался спустя 50 мин и сохранялся повышенным от 4 ч до 4 дней от начала ишемии.

При моделировании ишемического инсульта в эксперименте повышенный уровень ММП, в частности ММП-9 и ММП-2, отмечен не только в зоне инфаркта головного мозга, но и в периферической крови животных [28, 29].

Применение генетических методов «выключения функции» гена ММП-9 либо фармакологическое ингибирование ММП-9 позволяет судить об их значении при развитии инфаркта головного мозга. Ингибирование ММП в экспериментах с развитием ишемии головного мозга у животных сопровождалось преимущественно нейропротективными эффектами. M.Asaḥi и соавт. [30, 31] показали, что нокаутирование гена ММП-9 или фармакологическое ингибирование ММП-9 сопровождалось меньшим повреждением вещества головного мозга в условиях ишемического воздействия. Применение моноклональных антител, системно блокирующих ММП-9, также сопровождалось значительным уменьшением размера инфаркта головного мозга крыс [26].

Одной из причин благоприятного влияния ингибирования ММП-9 в процессе ишемии головного мозга может быть установленная способность ММП-9 «разрывать» контакт клетка–клетка и клетка–межклеточный матрикс, что сопровождается дисфункцией и в конечном счете смертью клеток [32, 33]. Имеются и другие причины. Определяющее значение для поддержания гомеостаза центральной нервной системы имеет целостность гематоэнцефалического барьера, непроницаемость которого обеспечивается чрезвычайно прочными контактами между эндотелиальными клетками капилляров головного мозга. Окружающая их базальная мембрана состоит из различных компонентов экстрацеллюлярного матрикса, большинство которых способно разрушать ММП-9. В эксперименте установлена взаимосвязь между выраженностью повреждения гематоэнцефалического барьера при ишемическом повреждении и уровнем активации ММП-9. В участках с повышенным уровнем ММП-9 зафиксирована наибольшая нейтрофильная инфильтрация и геморрагии – эритроцитарная экстравазация [25].

При моделировании у крыс ишемического инсульта применение ингибитора ММП приводило к снижению частоты отека мозга и геморрагической трансформации очага [34]. Объяснить геморрагическую трансформацию очага ишемии при повышенной активности ММП-9 могут данные о ее взаимосвязи с уровнем «экзогенного» и «эндогенного» тканевого активатора плазминогена (ТАП). Показано, что введение гепарина в ишемизированную гемисферу мозга повышает активность ММП-9 на уровне мРНК у дикого типа мышей, но не у мышей, нокаутных по гену ТАП. Таким образом, эндогенный ТАП, повышая активность ММП-9, может участвовать и в гепаринассоциированном геморрагическом повреждении головного мозга [24].

С другой стороны, значение ММП-9 в патогенезе ишемического повреждения неоднозначно негативное. Высокая активность ММП необходима для «обеспечения прохода» в зону ишемического повреждения клеток воспаления. Также установлено участие ММП в постинсультном нейрогенезе. X.Liu и соавт. [35] показали, что ангиопоэтин-2 индуцирует нейрональную дифференцировку клеток-предшественников, а ММП регулирует миграцию этих клеток. Ингибирование ММП приводит к блокированию клеточной миграции, вызванной ангиопоэтином-2. По данным S.Lee и соавт. [36], у мышей с фокальной ишемией головного мозга ММП-9 способствует миграции нейробластов из субвентрикулярной зоны в очаг повреждения. Таким образом, участвуя в процессах ремоделирования внеклеточного матрикса и межклеточных взаимодействиях, обеспечивая «проход» клеток к очагу повреждения, ММП предположительно влияют и на регенерацию при повреждении тка-

ни. Кроме того, у некоторых ММП описаны свойства шап-драз, т.е. они способствуют переходу трансмембранной формы FasI в растворимую, которая в меньшей степени индуцирует апоптоз [4, 7, 20, 37].

В последние годы появились результаты клинических исследований ММП-9 у больных с ишемическим инсультом. Например, в крови таких больных отмечено повышение ММП, в частности ММП-2 и ММП-9 [38, 39]. J.Montaner и соавт. [39] и S.Horstmann и соавт. [40] описали прямую взаимосвязь циркулирующей ММП-9 с объемом церебрального инфаркта. Частота геморрагической трансформации ишемического очага у больных с ишемическим инсультом в нескольких наблюдениях также оказалась связана с уровнем ММП-9 в периферической крови [38, 41].

ММП как возможная терапевтическая мишень

Учитывая значение ММП в патогенезе ишемического повреждения, очевидно, что возможность регулирования их активности может оказаться чрезвычайно значимой для влияния на течение и исход инфаркта головного мозга. Как уже обсуждалось, снижение активности ММП-9 разными методами в эксперименте в большинстве случаев сопровождалось нейропротективными эффектами. Однако попытка применения специфического ингибитора ММП в клиническом исследовании оказалась неудачной вследствие низкой специфичности и высокой токсичности препарата (необходимо отметить, что применение препарата проводилось у онкологических больных) [42].

Появляются данные о влиянии на уровень ММП препаратов, которые уже входят в стандарты лечения и вторичной профилактики инсульта. В настоящее время тромболитическая терапия, проводимая с помощью ТАП, является методом лечения с наибольшим уровнем доказательности при ишемическом инсульте [43, 44]. Однако частым осложнением этой терапии является геморрагическая трансформация ишемического очага. Литературные данные о влиянии ТАП на активность ММП противоречивы. С одной стороны, имеются сведения, что ТАП принимает участие в тканевом ремоделировании, в том числе за счет способности активировать ММП-9 [24, 45]. С другой – введение ТАП мышам с острой фокальной ишемией головного мозга не изменяло уровень и локализацию ММП-9 в головном мозге животных. Причем при введении ТАП мышам с нокаутом генов плазминогена и ММП-3 наблюдалась меньшая геморрагическая трансформация очага ишемии по сравнению с обычными мышами, чего не наблюдалось у мышей с нокаутом гена ММП-9 [46].

N.Nosomi и соавт. [47] показали, что применение блокатора ангиотензиновых рецепторов олмесартана при моделировании ишемии головного мозга приводило к уменьшению концентрации ММП-2 и ММП-9 в мозговой ткани экспериментальных животных, что сопровождалось уменьшением размеров очага ишемии и риска развития отека мозга. Введение крысам трандолаприла за несколько суток до окклюзии средней мозговой артерии сопровождалось снижением уровня ММП-2 и ММП-9 в веществе мозга спустя сутки от начала ишемии [48].

У мышей с артериальной гипертонией и без ишемического воздействия применение рамиприла в течение 6 мес сопровождалось достоверным снижением ММП-9 в веществе головного мозга [49]. По данным S.Miyazaki и соавт. [50], у больных с инфарктом миокарда препараты, блокирующие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, также снижали уровень циркулирующей ММП-9.

S.Nayashidani и соавт. [51] показали способность еще одной группы препаратов – статинов – снижать активность ММП, а Z.Luan и соавт. [52] установили способность статинов ингибировать секрецию ряда ММП, включая ММП-9, макрофагами и гладкомышечными клетками.

Итак, результаты исследований подтверждают, что ММП вовлечены в формирование очага ишемического повреждения головного мозга, однако необходимо проведение дальнейших исследований, так как данные литературы свидетельствуют, что ММП могут являться терапевтической мишенью, воздействия на которую, вероятно, будут сопровождаться уменьшением очага повреждения и нейропротекцией.

Литература/References

1. Чазов Е.И., Кухарчук В.В., Бойцова С.А. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. М.: Медиа Медика, 2007; с. 232. / Chazov E.I., Kukharchuk V.V., Boitsova S.A. Rukovodstvo po aterosklerozy i ishemicheskoi bolezni serdtsa. M.: Media Medika, 2007; s. 232. [in Russian]
2. Peeters W, Hellings WE, de Kleijn DPV et al. Carotid atherosclerotic plaques stabilize after stroke insights into the natural process of atherosclerotic plaque stabilization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 128–33.
3. Redgrave JN, Lovett JK, Gallagher PJ. Histological assessment of 526 symptomatic carotid plaques in relation to the nature and timing of ischemic symptoms: the Oxford plaque study. *Circulation* 2006; 113: 2320–8.
4. Gasche Y, Soccal PM, Kanemitsu M. Matrix metalloproteinases and diseases of the central nervous system with a special emphasis on ischemic brain. *Front Biosci* 2006; 11: 1289–301.
5. Murphy G, Nagase H. Progress in matrix metalloproteinase research. *Mol Aspects Med* 2008; 29: 290–308.
6. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res* 2006; 69: 562–73.
7. Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiol Rev* 2007; 87: 1285–342.
8. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994; 94: 2493–503.
9. Newby AC. Metalloproteinase expression in monocytes and macrophages and its relationship to atherosclerotic plaque instability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 2108–14.
10. Dollery CM, Libby P. Atherosclerosis and proteinase activation. *Cardiovasc Res* 2006; 69: 625–35.
11. Johnson C, Galis ZS. Matrix metalloproteinase-2 and -9 differentially regulate smooth muscle cell migration and cell-mediated collagen organization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 54–60.
12. Newby AC. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture. *Physiol Rev* 2005; 85: 1–31.
13. Abdelnaseer M, Elfayomi N, Esmail EH et al. Relationship between matrix metalloproteinase-9 and common carotid artery intima media thickness. *Neurol Sci* 2015; Aug 30.
14. Stuijter JP, Pulskens WP, Schoneveld AH et al. Matrix metalloproteinase 2 is associated with stable and matrix metalloproteinases 8 and 9 with vulnerable carotid atherosclerotic lesions a study in human endarterectomy specimen pointing to a role for different extracellular matrix metalloproteinases inducer glycosylation forms. *Stroke* 2006; 37: 235–9.
15. Abelleira S, Bevan S, Markus H. Matrix metalloproteinases. *J Med Genet* 2006; 43: 897–901.
16. Kaplan RC, Smith NL, Zucker S. Matrix metalloproteinase-3 (MMP3) and MMP9 genes and risk of myocardial infarction, ischemic stroke, and hemorrhagic stroke. *Atherosclerosis* 2008; 201: 130–7.
17. Eldrup N, Gronholdt ML, Sillesen H. Elevated matrix metalloproteinase-9 associated with stroke or cardiovascular death in patients with carotid stenosis. *Circulation* 2006; 114: 1847–54.
18. Welsh P, Whincup PH, Papacosta O. Serum matrix metalloproteinase-9 and coronary heart disease: a prospective study in middle-aged men. *QJM* 2008; 101: 785–91.
19. Копица Н.П., Белая Н.В., Титаренко Н.В. Роль матричных металлопротеиназ в патогенезе постинфарктного ремоделирования левого желудочка. *Международ. мед. журн.* 2010; 4: 55–58. / Kopitsa N.P., Belaia N.V., Titarenko N.V. Rol' matriksnykh metalloproteinaz v patogeneze postinfarkt'nogo remodelirovaniia levogo zheludochka. *Mezhdunar. med. zhurn.* 2010; 4: 55–58. [in Russian]
20. Cunningham LA, Wetzel M, Rosenberg GA. Multiple roles for MMPs and TIMPs in cerebral ischemia. *Glia* 2005; 50: 329–39.
21. Rosell A, Ortega-Aznar A, Alvarez-Sabin J et al. Increased brain expression of Matrix Metalloproteinase-9 after ischemic and hemorrhagic human stroke. *Stroke* 2006; 37: 1399–406.

22. Egashira Y, Zhao H, Hua Y et al. White Matter Injury After Subarachnoid Hemorrhage: Role of Blood-Brain Barrier Disruption and Matrix Metalloproteinase-9. *Stroke* 2015; 46 (10): 2909–5.
23. Cadenas I, Ribo M, Molina CA et al. Increased brain expression of matrix metalloproteinase-9 after ischemic and hemorrhagic human stroke. *Stroke* 2006; 37: 1399–406.
24. Zhao BQ, Ikeda Y, Ihara H et al. Essential role of endogenous tissue plasminogen activator through matrix metalloproteinase 9 induction and expression on heparin-produced cerebral hemorrhage after cerebral ischemia in mice. *Blood* 2004; 103: 2610–6.
25. Rosell A, Cuadrado E, Ortega-Aznar A. Mmp-9-positive neutrophil infiltration is associated to blood-brain barrier breakdown and basal lamina type iv collagen degradation during hemorrhagic transformation after human ischemic stroke. *Stroke* 2008; 39: 1121–6.
26. Romanic AM, White RF, Arleth AJ et al. Matrix metalloproteinase expression increases after cerebral focal ischemia in rats: Inhibition of matrix metalloproteinase-9 reduces infarct size. *Stroke* 1998; 5: 1020–30.
27. Planas AM, Sole S, Justicia C. Expression and activation of matrix metalloproteinase-2 and -9 in rat brain after transient focal cerebral ischemia. *Neurobiol Dis* 2001; 8: 834–46.
28. Koh SH, Chang DI, Kim HT et al. Effect of 3-aminobenzamide, parp inhibitor, on matrix metalloproteinase-9 level in plasma and brain of ischemic stroke model. *Toxicology* 2005; 214: 131–9.
29. Park KP, Rossel A, Foerch C et al. Plasma and brain matrix metalloproteinase-9 after acute focal cerebral ischemia in rats. *Stroke* 2009; 40 (8): 2836–42.
30. Asahi M, Asahi K, Jung JC et al. Role for matrix metalloproteinase 9 after focal cerebral ischemia: effects of gene knockout and enzyme inhibition with BB-94. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; 20: 1681–9.
31. Asahi M, Wang X, Mori T et al. Effects of matrix metalloproteinase-9 gene knockout on the proteolysis of blood-brain barrier and white matter components after cerebral ischemia. *J Neurosci* 2001; 21: 7724–32.
32. Gu Z, Kaul M, Yan B et al. S-nitrosylation of matrix metalloproteinases: Signaling pathway to neuronal cell death. *Science* 2002; 297: 1186–90.
33. Lee SR, Lo EH. Induction of caspase-mediated cell death by matrix metalloproteinases in cerebral endothelial cells after hypoxia-reoxygenation. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004; 24: 720–7.
34. Copin JC, Merlani P, Sugawara T et al. Delayed matrix metalloproteinase inhibition reduces intracerebral hemorrhage after embolic stroke in rats. *Exp Neurol* 2008; 213: 196–201.
35. Liu XS, Chopp M, Zhang RL. Angiopoietin 2 mediates the differentiation and migration of neural progenitor cells in the subventricular zone after stroke. *J Biol Chem* 2009; 284 (34): 22680–9.
36. Lee SR, Kim HY, Rogowska J et al. Involvement of matrix metalloproteinase in neuroblast cell migration from the subventricular zone after stroke. *J Neurosci* 2006; 26: 3491–5.
37. Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases and their multiple roles in neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol* 2009; 8: 205–16.
38. Montaner J, Alvarez-Sabin J, Molina CA et al. Matrix metalloproteinase expression is related to hemorrhagic transformation after cardioembolic stroke. *Stroke* 2001; 32: 2762–7.
39. Montaner J, Rovira A, Molina CA et al. Plasmatic level of neuroinflammatory markers predict the extent of diffusion-weighted image lesions in hyperacute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003; 23: 1403–7.
40. Horstmann S, Kalb P, Koziol J et al. Profiles of matrix metalloproteinases, their inhibitors, and laminin in stroke patients: Influence of different therapies. *Stroke* 2003; 34: 2165–70.
41. Шамалов Н.А., Скворцова В.И., Рамазанов Г.Р. и др. Компьютерно-томографические и биохимические предикторы исходов тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2010; 4: 21–8. / Shamalov N.A., Skvortsova V.I., Ramazanov G.R. i dr. Komp'yuterno-tomograficheskie i biokhimicheskie prediktory iskhodov tromboliticheskoi terapii u patsientov s ishemicheskim insultom. *Zhurn. neurologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova*. 2010; 4: 21–8. [in Russian]
42. Coussens LM, Fingleton B, Matrisian LM. Matrix metalloproteinase inhibitors and cancer: trials and tribulations. *Science* 2002; 295: 2387–92.
43. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И., Гехт А.Б. Неврология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; с. 592–615. / Gusev E.I., Kononov A.N., Skvortsova V.I., Gekht A.B. *Neurologia: Natsional'noe rukovodstvo*. M.: GEOTAR-Media, 2009; s. 592–615. [in Russian]
44. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25 (5): 457–507.
45. Suzuki Y. Role of tissue-type plasminogen activator in ischemic stroke. *J Pharmacol Sci* 2010; 113: 203–7.
46. Suzuki Y, Nagai N, Umamura K et al. Stromelysin-1 (MMP-3) is critical for intracranial bleeding after t-PA treatment of stroke in mice. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1732–9.
47. Hosomi N, Nishiyama A, Ban CR et al. Angiotensin type 1 receptor blockage improves ischemic injury following transient focal cerebral ischemia. *Neuroscience* 2005; 134: 225–31.
48. Tanaka H, Takai S, Jin D et al. Inhibition of matrix metalloproteinase-9 activity by trandolapril after middle cerebral artery occlusion in rats. *Hypertens Res* 2007; 5: 469–75.
49. Liebetrau M, Burggraf D, Wunderlich N et al. ACE inhibition reduces activity of the plasminogen/plasmin and MMP systems in the brain of spontaneous hypertensive stroke-prone rats. *Neurosci Lett* 2005; 376: 205–9.
50. Miyazaki S, Kasai T, Miyauchi K et al. Changes of matrix metalloproteinase-9 level is associated with left ventricular remodeling following acute myocardial infarction among patients treated with trandolapril, valsartan or both. *Circulation* 2010; 74: 1158–64.
51. Hayashidani S, Tsutsui H, Shiomi T et al. Fluvastatin, a 3-hydroxyl-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, attenuates left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105: 868–73.
52. Luan Z, Chase AJ, Newby AC. Statins inhibit secretion of metalloproteinases 1, -2, -3, and -9 from vascular smooth muscle cells and macrophages. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 2003; 23: 769–75.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Константинова Екатерина Владимировна — д-р мед. наук, доц. каф. факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: katekons@mail.ru

Шурдумова Марина Хасановна — канд. мед. наук, ассистент каф. фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: dr_shurдумова@mail.ru

Туберкулез позвоночника: лучевая диагностика

Ю.А.Цыбульская[✉], И.В.Шутихина

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

Туберкулез позвоночника составляет 50–60% случаев среди всех форм костно-суставного туберкулеза. Ведущую роль в диагностике костных деструктивных изменений при туберкулезном поражении позвоночника играют лучевые методы обследования. В связи с тем, что каждый из этих методов имеет свои преимущества и недостатки, требуется четкий подход в диагностике туберкулезного поражения позвоночника. Хотелось бы отметить, что на сегодняшний момент при наличии обширной аппаратной базы необходим комплексный клинико-диагностический подход, который позволил бы разработать рациональный алгоритм обследования больных с подозрением на туберкулезное поражение позвоночника, повысить качество диагностики и оптимизировать тактику лечения.

Ключевые слова: туберкулез позвоночника, спондилит, лучевая диагностика.

[✉]zena2004@yandex.ru

Для цитирования: Цыбульская Ю.А., Шутихина И.В. Туберкулез позвоночника: лучевая диагностика. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 55–59.

Tuberculosis of the spine: radiodiagnosis

Yu.A.Tsybul'skaia[✉], I.V.Shutikhina

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

Tuberculosis of the spine is 50–60% of cases of all forms of osteoarticular tuberculosis. The leading role in the diagnosis of destructive bone changes in tuberculous lesions of the spine is played by ray examination methods. Due to the fact that each of these methods has its advantages and disadvantages it requires a clear approach in the diagnosis of tuberculous lesions of the spine. It should be noted that at the moment in the presence of a large hardware base requires a comprehensive clinical and diagnostic approach, which would allow a rational design algorithm of examination of patients with suspected tuberculous lesion of the spine, improve the quality of diagnosis and optimized treatment strategy.

Key words: tuberculosis of the spine, spondylitis, X-ray diagnostics.

[✉]zena2004@yandex.ru

For citation: Tsybul'skaia Yu.A., Shutikhina I.V. Tuberculosis of the spine: radiodiagnosis. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 55–59.

Введение

Спондилит – воспалительное заболевание позвоночника, которое проявляется разрушением тел позвонков и последующей деформацией позвоночника (рис. 1). В группе специфических спондилитов чаще (до 40–50%) встречается туберкулезное поражение позвоночника. Туберкулез позвоночника – инфекционное заболевание, вызываемое *Micobacterium tuberculosis*, характеризующееся образованием специфической гранулемы и прогрессирующим разрушением кости, приводящее к выраженным органическим и функциональным нарушениям пораженного отдела скелета [1–4].

При туберкулезе позвоночника чаще поражаются грудной (60%) или поясничный (30%) отделы позвоночника [3]. В меньшей степени вовлекаются в процесс шейный и крестцовый отделы позвоночника (по 5%) [1, 5]. Стоит отметить, что у взрослых двойные и тройные локализации поражения ранее встречались редко, сейчас частота их составляет около 10%. Количество пораженных тел позвонков колеблется в значительных пределах. Поражение 2–3 тел позвонков у впервые выявленных больных обнаруживается чаще всего (в 65% случаев), деструкция тела 1 позвонка обнаруживается в 1–3% случаев. Как правило, обширные разрушения характерны для грудного отдела

позвоночника. Мужчины болеют чаще, чем женщины, соотношение составляет 2:1 [3].

При туберкулезе позвоночника начало местного патологического процесса выражается в том, что вокруг возбудителя начинается реактивный воспалительный процесс и развивается инфекционная гранулема (рис. 2). С прогрессированием воспаления появляются участки некроза. Выдающиеся советские рентгенологи (В.А.Дьяченко и С.А.Рейнберг) указывают на то, что данная экссудативно-некротическая реакция сопровождается повышением внутриочагового давления и приводит к активации и пролиферации blast-клеток эндоста. В результате в эндосте увеличивается количество кровеносных капилляров, появляются остеокласты, резорбирующие костное вещество трабекул. Далее соединительнотканые грануляционные

Рис. 1. Классификация спондилитов.

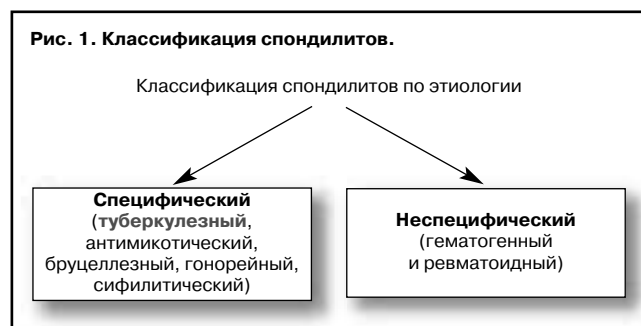


Рис. 2. Патогенез туберкулезного воспаления в костной ткани.

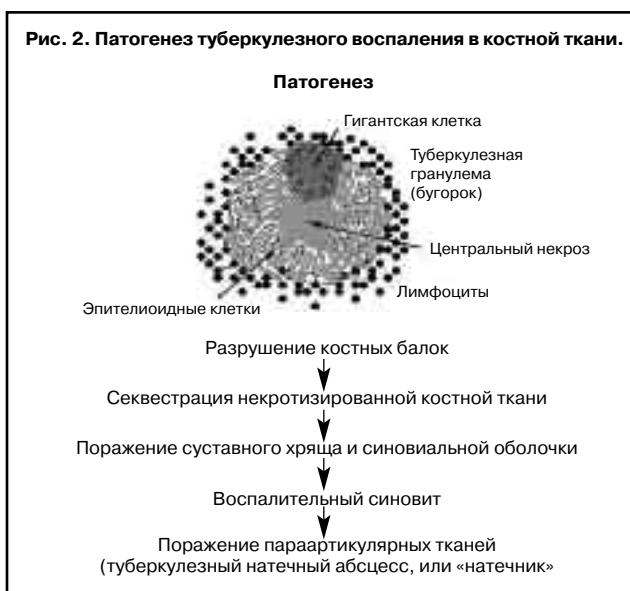
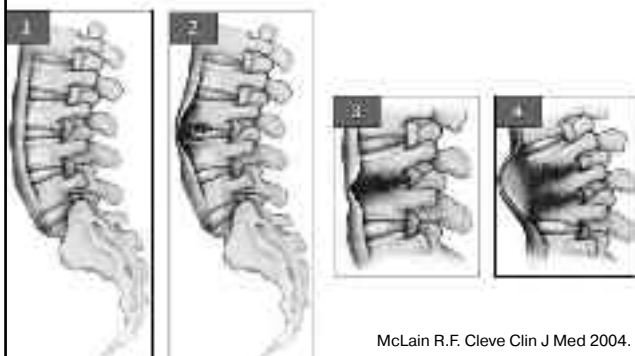


Рис. 3. Схема развития туберкулеза позвоночника.

Этапы развития туберкулеза позвоночника



элементы распространяются непосредственно на костные балки, что приводит к их частичному или полному рассасыванию, т.е. начинается истинный деструктивный хронический туберкулезный остит, или кариез кости [5, 6].

В итоге поражаются именно те отделы скелета, которые наиболее богаты красным кроветворным (миелоидным) костным мозгом, т.е. в первую очередь губчатое костное вещество. Таким образом, туберкулезное воспаление начинается в телах позвонков (рис. 3), распространяется на межпозвоночный диск, происходит снижение его высоты. В дальнейшем процесс распространяется на паравертебральные ткани, и формируется абсцесс («натека»). На соседние позвонки туберкулезное воспаление распространяется двумя путями: через диски или же в результате распространения на надкостницу [5, 6].

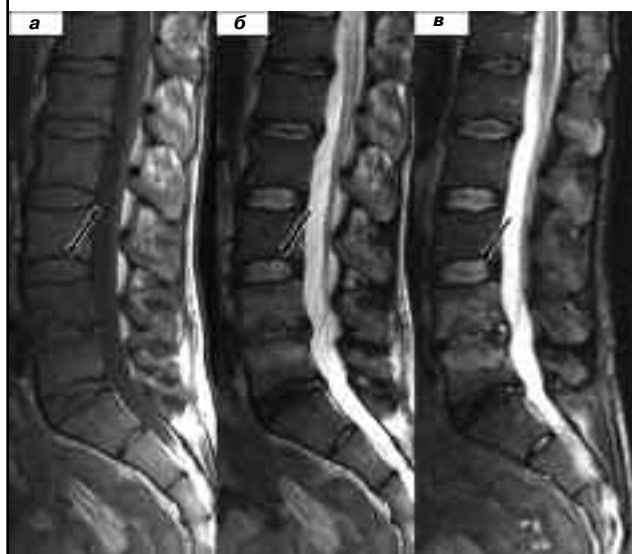
Особенности лучевой диагностики туберкулеза позвоночника в зависимости от фазы и активности процесса

Многие авторы придерживаются мнения, что диагноз «туберкулезный спондилит» основывается прежде всего на установлении факта контакта с больным туберкулезом, наличия травмы и других предрасполагающих факторов [1]. Однако ведущую роль в диагностике костных деструктивных изменений при туберкулезном поражении позвоночника играют лучевые методы обследования.

Лучевая картина туберкулезного спондилита зависит от давности процесса. Одним из ранних, наиболее постоянных лучевых признаков является сужение межпозвонокового пространства. Пораженный межпозвоночный диск теряет основные свойства (эластичность и упругость) и постепенно подвергается распаду. В начале заболевания при небольшом сужении межпозвонокового пространства края позвонков могут быть гладкими и неизменными. Туберкулезный спондилит на ранних этапах развития диагностируют у небольшого числа больных, поскольку рентгенологические методы не отражают состояние костного мозга и участки инфильтрации в нем, которые возникают, когда еще нет заметного на рентгенограммах разрушения костных балок [7]. На данный вопрос позволяет ответить магнитно-резонансная томография (МРТ). С помощью МРТ можно выявить характерный, но не специфичный признак туберкулезного поражения позвоночника – отек костного мозга, когда размеры деструкции еще малы и нет значительного снижения высоты межпозвоноковых дисков (рис. 4). При МРТ для данной фазы развития туберкулезный очаг в теле позвонка имеет гиперинтенсивный МР-сигнал в режиме T2, T2 FS и гипоинтенсивный – в режиме T1, контуры его четкие, межпозвоночный диск и паравертебральные ткани не изменены [3, 8–10].

В дальнейшем при прогрессировании заболевания на рентгеновском снимке в прямой проекции высота межпозвонокового диска снижена неравномерно, в боковой проекции диск сдавлен спереди больше, чем сзади, по-

Рис. 4. Начальная стадия развития туберкулеза позвоночника, МРТ поясничного отдела позвоночника в сагиттальной проекции в режимах: а – T1 ВИ; б – T2 ВИ; в – T2Fs ВИ.



На уровне L4–L5 смежные замыкательные пластины узурированы, межпозвоночный диск снижен по высоте. В телах L4, L5-позвонков выявляется отек костного мозга. Паравертебральные ткани не изменены.

Примечание. ВИ – взвешенные изображения.

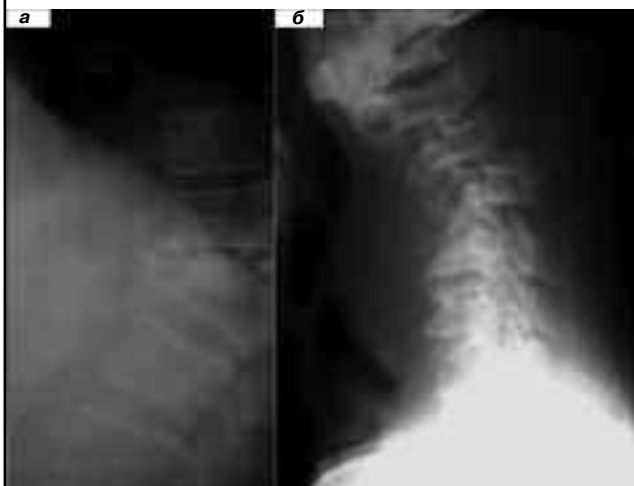
скольку передние отделы хряща разрушаются больше, чем задние. При полном разрушении хрящевого диска межпозвоноковая щель не определяется. В последующем при туберкулезном спондилите происходят вовлечение в воспалительный процесс смежного позвонка и формирование контактной деструкции. Типичным признаком туберкулезного спондилита является глубокая, нередко субтотальная контактная деструкция замыкательных пластин, что является важным дифференциально-диагностическим критерием [5, 6].

Пораженное тело позвонка вклинивается в тело соседнего, с формированием углового перегиба оси позвоночника, направленного верхушкой кзади (горб), что приводит к необратимой деформации позвоночника (рис. 5). Деструкция остистых отростков, дуг и дугоотростчатых суставов при туберкулезе встречается достаточно редко [2, 7].

Помимо снижения высоты межпозвонокового диска и наличия очага деструкции в позвонке ценным диагностическим лучевым критерием туберкулеза позвоночника является наличие секвестра, который формируется в 89% случаев [5]. Секвестр при туберкулезе имеет округлую форму, небольшие размеры и похож на тающий кусочек сахара (рис. 6). На снимке секвестр имеет неоднородную структуру: в центре расположен более темный участок некротического костного вещества, окруженный более светлой каймой грануляций или распада. При стандартной рентгенографии существуют определенные трудности при визуализации небольших по размеру секвестров, а также при неблагоприятных технических условиях исследования (например, суммации петель кишечника при проведении рентгенографии поясничного отдела позвоночника). Данные недостатки нивелируются при проведении компьютерной томографии (КТ). КТ позволяет более точно определить наличие, положение, форму и размер секвестров [11].

При туберкулезном поражении позвоночника в спондилитическую фазу часто (в 60–65% случаев) формируются паравертебральные и эпидуральные абсцессы. Туберкулезные гранулемы и очаги некроза развиваются в паравертебральных мышцах и могут перейти на прилежащие органы

Рис. 5. Рентгенография в боковой проекции: а – поясничного отдела; б – шейного отдела позвоночника.



Деструкция тел смежных позвонков с переднеклиновидной деформацией и формированием костного «блока» на уровне поражения. Костные фрагменты смещены в просвет позвоночного канала.

и ткани (стенка глотки, пищевода, аорты, кишечника, ткань легких) [12, 13].

Стандартная рентгенография продолжительное время оставалась единственным методом визуализации натечных абсцессов (рис. 7). Рентгенологическая картина абсцесса при туберкулезном поражении в большинстве случаев крайне характерна. Воспалительный инфильтрат чаще всего дает веретенообразную тень, длинная ось которой совпадает с осью позвоночного столба [5, 6, 8]. Недостатком стандартной рентгенографии является то, что данный метод позволяет выявить туберкулезный абсцесс лишь при выраженных и зачастую необратимых изменениях паравертебральных тканей. При небольших размерах контуры инфильтратов и их соотношение с окружающими органами на стандартных рентгенограммах определить не всегда удается [6].

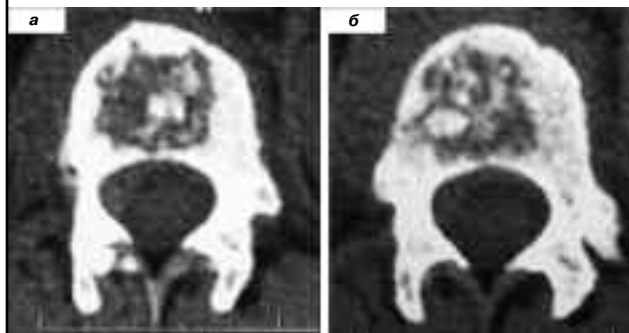
КТ имеет явные преимущества и позволяет выявить паравертебральные абсцессы, их соотношение с позвонками и окружающими органами. При КТ наружные контуры инфильтрата, как правило, резко ограничены. По некоторым данным они соответствуют туго натянутым стенкам абс-

Рис. 7. Рентгенография: а – боковая проекция грудного отдела; б – прямая проекция поясничного отдела позвоночника.



Деформация паравертебральных тканей.

Рис. 6. КТ позвоночника, аксиальные срезы.



Типичное проявление секвестрации в телах позвонков при туберкулезном спондилите.

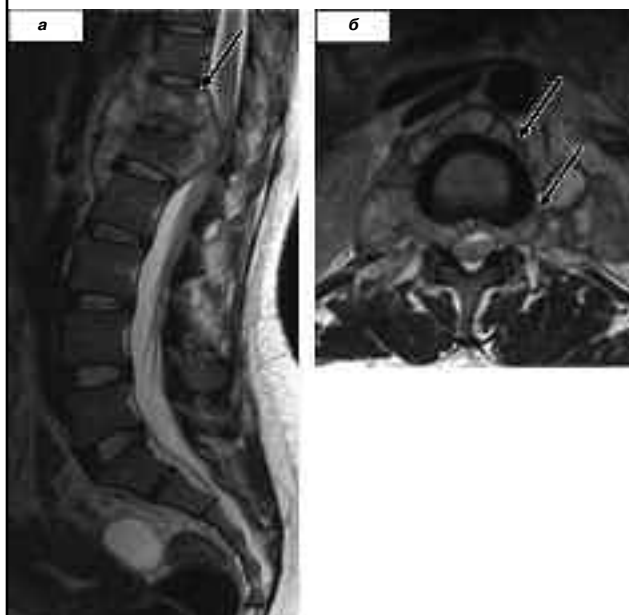
цесса, т.е. отслоенным плотным связкам, в особенности передней продольной связке, испытывающим давление изнутри, со стороны некротической полости. КТ без контрастного усиления позволяет отчетливо визуализировать паравертебральное воспаление, поскольку зоны некроза при туберкулезе богаты фосфорнокислой известью, что дает интенсивную тень. Кальцинаты внутри или на границе абсцессов (особенно в длительно существующих инфильтратах), выявляемые при КТ, являются характерным признаком туберкулезного спондилита [3, 8].

В настоящее время наиболее информативным методом лучевой диагностики абсцессов при туберкулезном поражении является МРТ (рис. 8). С ее помощью можно оценить локализацию и протяженность паравертебральных абсцессов, протяженность и степень компрессии спинного мозга и его корешков эпидуральными абсцессами [8].

Однако стоит учитывать, что МРТ не всегда технически доступна и имеет довольно высокую стоимость. В связи с этим необходимо помнить об альтернативном методе диагностики абсцессов при туберкулезном спондилите – ультразвуковом исследовании (УЗИ).

При УЗИ натечные абсцессы отграничены от окружающих тканей фиброзной капсулой и имеют анэхогенную

Рис. 8. МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника, режим T2 ВІ: а – сагиттальная; б – аксиальная проекция.



Туберкулезное поражение смежных позвонков на уровне Th12–L1 с формированием паравертебрального и эпидурального абсцессов. Компрессия спинного мозга и нервных корешков.

Рис. 9. Ультразвуковое изображение псоас-абсцесса паравертебральных тканей при туберкулезе позвоночника:
а – в В-режиме; б – в режиме цветового доплеровского картирования кровотока.



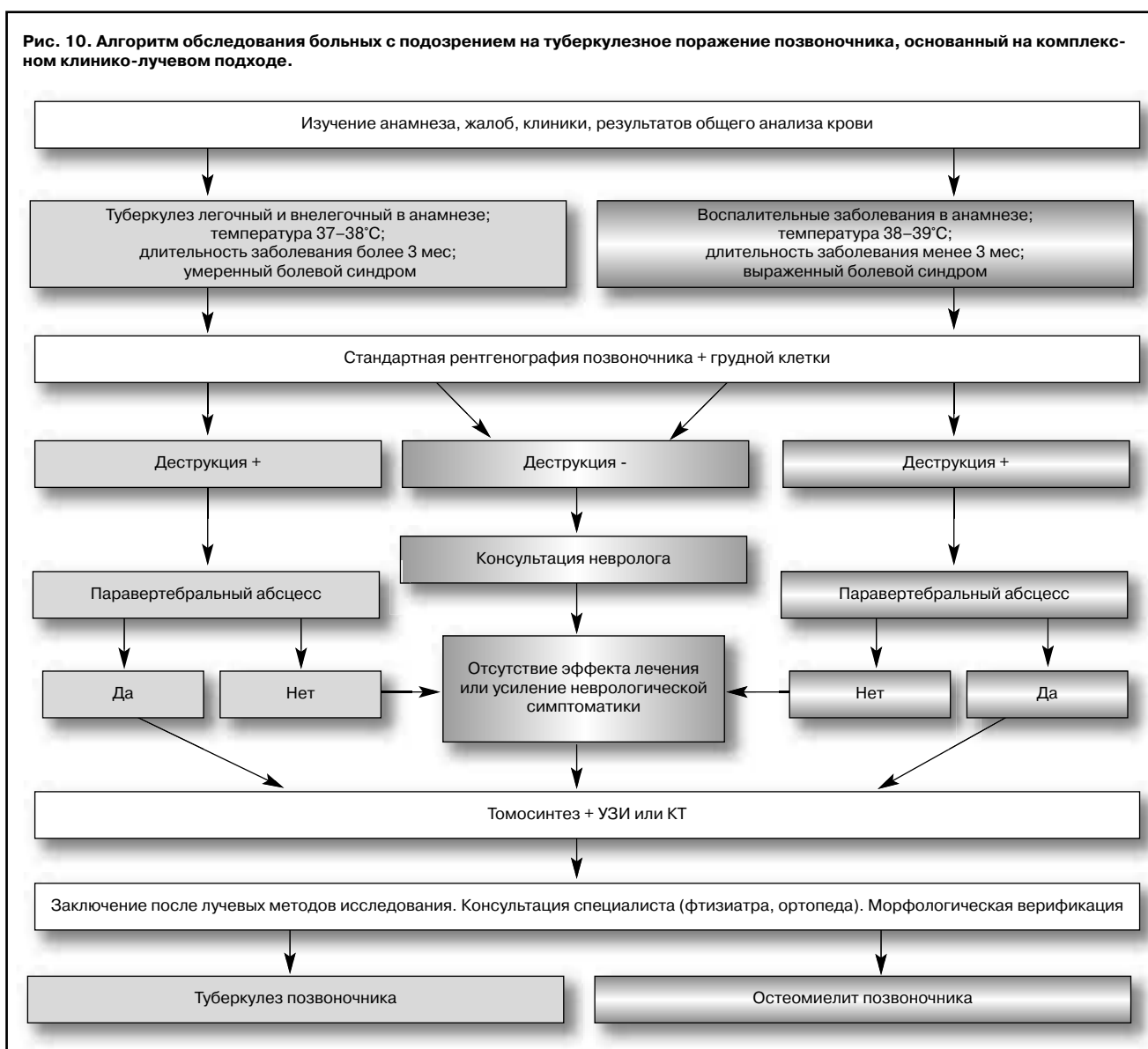
структуру с единичными гиперэхогенными включениями (рис. 9). Неровный контур стенок абсцессов обусловлен туберкулезными грануляциями, которые визуализируются в виде гиперэхогенных структур. Ультразвуковой метод позволяет установить протяженность воспалительного процесса в мышцах, уточнить количество камер, предположить объем абсцесса и связь с окружающими органами, что позволяет решить вопрос об оперативном доступе и объеме оперативного вмешательства [8, 13].

Преимущества УЗИ – доступность, достаточная информативность, отсутствие лучевой нагрузки и неинвазивность. Затруднена визуализация абсцессов, содержащих грануляционную ткань без гнойного расплавления. Также возникают трудности при УЗИ внутригрудных паравертебральных абсцессов, поскольку костные структуры и большая масса мышечной ткани при заднем расположении датчика непроницаемы для ультразвука, а при переднем расположении датчика туберкулезный паравертебральный абсцесс мешают увидеть сердце, крупные сосуды и легочная ткань [8, 11]. Ультразвуковой метод незаменим при проведении обследования пациентов с туберкулезным спондилитом в раннем послеоперационном периоде и при динамическом послеоперационном наблюдении для оценки результатов хирургического лечения.

В заключение мы предлагаем возможный алгоритм обследования больных с подозрением на туберкулезное поражение позвоночника (рис. 10):

1. На первом этапе необходимо проводить оценку жалоб пациента, длительности заболевания, наличия в анамнезе туберкулеза легочной и внелегочной локализации и/или воспалительных заболеваний, результатов клинического анализа крови.
2. На втором этапе следует выполнить стандартное рентгенологическое исследование позвоночника, которое является информативным и общедоступным методом обследования пациентов с туберкулезным спондилитом.

Рис. 10. Алгоритм обследования больных с подозрением на туберкулезное поражение позвоночника, основанный на комплексном клиничко-лучевом подходе.



Также с диагностической целью на данном этапе необходимо провести рентгенографию грудной клетки в двух проекциях.

3. При выявлении деструкции в телах позвонков и наличии косвенных признаков наличия паравертебрального абсцесса должно быть принято решение о проведении КТ пораженного отдела позвоночника. Альтернативным методом диагностики на данном этапе может служить комбинация «многосрезовая линейная рентгеновская томография + УЗИ».
4. При отсутствии деструкции позвонков целесообразным является наблюдение специалистов: терапевта или невролога, если на рентгенограмме органов грудной клетки патологических изменений не выявлено, и фтизиатра – при наличии туберкулезных изменений в органах грудной клетки.
5. При сохранении неврологической симптоматики в позвонках с целью уточнения характера костных деструктивных изменений, степени выраженности деформации позвоночного столба и протяженности поражения следует выполнить многосрезовую линейную томографию или КТ позвоночника.

Безусловно, возможность применения тех или иных диагностических методов зависит от оснащенности медицинского учреждения. Однако при обследовании и наблюдении в процессе лечения пациентов со спондилитами (в том числе при туберкулезе позвоночника) следует придерживаться комплексного подхода, что позволит на более ранних сроках поставить правильный диагноз и предупредить развитие необратимой деформации позвоночника.

Литература/References

1. Ратобылский Г.В., Ховрин В.В., Камалов Ю.Р. и др. Клинико-лучевая диагностика туберкулеза позвоночника на современном этапе. Диагностическая и интервенционная радиология. 2012; 6 (1): 19–27. / Ratobyl'skii G.V., Khovrin V.V., Kamalov Yu.R. i dr. Kliniko-luchevaia diagnostika tuberkuleza pozvonochnika na sovremennom etape. Diagnosticheskaja i intervensionnaja radiologija. 2012; 6 (1): 19–27. [in Russian]
2. Советова Н.А., Савин И.Б., Мальченко О.В. и др. Лучевая диагностика внелегочного туберкулеза. Туберкулез и болезни легких. 2006; 11: 6–9. / Sovetova N.A., Savin I.B., Mal'chenko O.V. i dr. Luchevaia diagnostika vnelegochnogo tuberkuleza. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2006; 11: 6–9. [in Russian]
3. Браженко Н.А. Внелегочный туберкулез. СПб, СпецЛит, 2013. / Brazhenko N.A. Vnelegochnyi tuberkulez. SPb, SpetsLit, 2013. [in Russian]
4. Митусова Г.М. Лучевая диагностика туберкулезного спондилита взрослых, осложненного неврологическими расстройствами. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2002. / Mitusova G.M. Luchevaia diagnostika tuberkuleznogo spondilita vzroslykh, oslozhnennogo nevrologicheskimi rasstroistvami. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb., 2002. [in Russian]
5. Дьяченко В.А. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов. М.: Медгиз, 1958. / D'iachenko V.A. Rentgenodiagnostika zabolevanii kostei i sustavov. M.: Medgiz, 1958. [in Russian]
6. Рейнберг С.А. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов. М.: Медгиз, 1955. / Reinberg S.A. Rentgenodiagnostika zabolevanii kostei i sustavov. M.: Medgiz, 1955. [in Russian]
7. Жарков П.Л. Рентгенологические критерии затихания и полной ликвидации костно-суставного туберкулезного воспаления. Под ред. Г.Г.Кармазановского. М.: ВИДАР, 2007. / Zharkov P.L. Rentgenologicheskie kriterii zatikhaniia i polnoi likvidatsii kostno-sustavnogo tuberkuleznogo vospaleniia. Pod red. G.G.Karmazanovskogo. M.: VIDAR, 2007. [in Russian]
8. Труфанов Г.Е., Рамешвили Т.Е., Дергунова Н.И., Митусова Г.М. Лучевая диагностика инфекционных и воспалительных заболеваний позвоночника. СПб: ЭЛБИ-СПб, 2011; с. 34–54. / Trufanov G.E., Rameshvili T.E., Dergunova N.I., Mitusova G.M. Luchevaia diagnostika infektsionnykh i vospalitel'nykh zabolevanii pozvonochnika. SPb.: ELBI-SPb, 2011; s. 34–54. [in Russian]
9. Dunn R, Zondagh I, Candy S. Spinal tuberculosis: magnetic resonance imaging and neurological impairment. Spine 2011; 36 (6): 469–73.
10. Ravinda Kumar Gagr, Dilip Singh Somvanshi. Spinal tuberculosis: a review. The J Spin Cord Med 2011; 34 (5): 440–54.
11. Buyukbebeci O et al. Tuberculous spondylitis: abscess drainage after failure of anti-tuberculous therapy. Acta Orthop Belg 2006; 72: 337–41.
12. Мердина Е.В., Митусова Г.М., Советова Н.А. Ультразвуковая диагностика забрюшинных абсцессов при туберкулезе позвоночника. Проблемы туберкулеза. 2001; 4: 19–21. / Merdina E.V., Mitusova G.M., Sovetova N.A. Ul'trazvukovaia diagnostika zabriushinnykh abscessov pri tuberkuleze pozvonochnika. Problemy tuberkuleza. 2001; 4: 19–21. [in Russian]
13. Burrill J, Williams C, Bain G et al. Tuberculosis: a radiologic review. Radiographics 2007; 27 (5): 1255–73.
14. Гусева В.Н., Доленко О.В., Некачалова А.З. и др. Клинико-рентгенологические и лабораторные особенности туберкулеза и остеомиелита позвоночника. Туберкулез и болезни легких. 2006; 11: 9–13. / Guseva V.N., Dolenko O.V., Nekachalova A.Z. i dr. Kliniko-rentgenologicheskie i laboratornye osobennosti tuberkuleza i osteomielita pozvonochnika. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2006; 11: 9–13. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Цыбульская Юлия Александровна – аспирант каф. лучевой диагностики института профессионального образования ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: zena2004@yandex.ru
Шутихина Ирина Викторовна – канд. мед. наук НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: siv1966@mail.ru

Варикозная болезнь: 20 лет спустя

А.И.Кириенко[✉], С.Г.Гаврилов, И.А.Золотухин

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

В статье представлены сведения о достижениях в области диагностики и лечения варикозной болезни (ВБ) за последние 20 лет. Освещены новые данные о патогенезе и классификации заболевания, способах фармакотерапии, компрессионного лечения, флебосклерооблитерации. Большое внимание уделено вопросам современного хирургического лечения ВБ с использованием минимально инвазивных эндоваскулярных термических и эмболизационных методик. Авторами представлены тактические подходы в терапии ВБ, сочетающие комбинацию разных методов лечения в зависимости от класса хронической венозной недостаточности. Затронуты вопросы флеботропного и хирургического лечения ВБ таза.

Ключевые слова: варикозная болезнь, патогенез, классификация, диагностика, консервативное лечение, хирургическое лечение.

[✉]rsmu@rsmu.ru

Для цитирования: Кириенко А.И., Гаврилов С.Г., Золотухин И.А. Варикозная болезнь: 20 лет спустя. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 60–63.

Varicose veins: 20 years later

A.I.Kirienko[✉], S.G.Gavrilov, I.A.Zolotukhin

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

The article presents information on developments in the diagnosis and treatment of varicose veins (VV) over the past 20 years. When covering new data on the pathogenesis and classification of diseases, methods of drug therapy, compression therapy, phlebosclecterolization. Much attention is paid to the issues of modern surgical treatment of VV using minimally invasive endovascular embolization and thermal techniques. The author presents tactical approaches in the treatment of the VV, which combine a combination of different treatments depending on the class of chronic venous insufficiency. The issues of phlebotropic and surgical treatment of pelvic VV are also covered.

Key words: varicose disease, pathogenesis, classification, diagnosis, conservative treatment, surgical treatment.

[✉]rsmu@rsmu.ru

For citation: Kirienko A.I., Gavrilov S.G., Zolotukhin I.A. Varicose veins: 20 years later. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 60–63.

Два десятилетия минуло с момента публикации в 1996 г. работы «Варикозная болезнь: когда и как лечить» [1]. В то время казалось, что основные проблемы диагностики и лечения варикозной болезни (ВБ) решены, но новые сведения о патогенезе, разработка инновационных методик терапии этого заболевания заставили нас вновь вернуться к этому вопросу. Что же изменилось за последние 20 лет в стратегии и тактике терапии этой патологии, как современные данные трансформировали наши представления о ВБ?

Что осталось неизменным...

Этиология ВБ остается невыясненной до конца, сохранили свою актуальность такие факторы риска развития заболевания, как возраст, наследственность, женский пол, многократные беременности, высокий рост, малоподвижный образ жизни, гормональная контрацепция, патология опорно-двигательной системы, избыточная масса тела, нарушение нормальной работы кишечника. Незыблемыми остались принципы клинической диагностики заболевания: тщательный сбор жалоб и анамнеза, осмотр пациентов в горизонтальном и вертикальном положении, использование функциональных проб. Для верификации диагноза используются, как и прежде, ультразвуковое ангиосканирование. По-прежнему лечение ВБ базируется на трех китах: фармакотерапии, компрессионном лечении и хирургии. Вместе с тем значительно изменился спектр применяемых лекарственных препаратов, их эффективность в купировании симптомов заболевания, разработан специальный лечебный медицинский трикотаж. Хирургической терапии ВБ коснулись существенные изменения, выразившиеся преимущественно в разработке минимально травматичных методик, основанных на современных представлениях о ВБ.

Что нового...

Претерпели значительные изменения взгляды на патогенез заболевания. Исследованиями последних лет установлено, что повышение давления в венах реализует свое патологическое воздействие у индивидов с генетическими нарушениями свойств соединительной ткани, дисбалансом синтеза коллагена. Пусковыми механизмами патологического расширения вен помимо венозной гипертензии

служат тканевая гипоксия, дисфункция эндотелия, сопровождающаяся изменением его метаболической, антикоагулянтной и противовоспалительной активности. Изменение силы сдвига (механическое воздействие крови на эндотелий) ведет к усилению апоптоза эндотелиоцитов, увеличению межклеточных промежутков в эндотелии и повышению его проницаемости. На этом фоне происходят роллинг и адгезия лейкоцитов к интиме вены. Синтезируемые лейкоцитами и макрофагами сериновые и матриксные металлопротеиназы оказывают повреждающее действие на стенку вены. Формирующийся перикапиллярный фиброз с формированием так называемых «фибриновых манжет» способствует нарушению микроциркуляции, открытию артериоло-венозных анастомозов. Клиническая реализация этого процесса характеризуется развитием трофических расстройств. Таким образом, можно утверждать, что генетически детерминированная готовность венозной стенки к патологическому расширению в сочетании с динамической венозной гипертензией сопровождается развитием воспаления стенки вены и клапанных структур, приводя к нарушению нормального функционирования венозного клапана и варикозной трансформации сосудов [2].

Стремление к стандартизации диагностических и лечебных мероприятий при разных хронических заболеваниях вен привело к созданию в 1994–1995 г. классификации CEAP, объединяющей несколько разделов: C (clinic) – клинический; E (etiology) – этиологический; A (anatomy) – анатомический; P (pathophysiology) – патофизиологический [3]. Наиболее используемой в практике оказалась «Клиническая классификация», предусматривающая градацию на 7 классов (от 0 до 6). Распределение больных проводят на основании объективных клинических проявлений заболевания – телеангиоэктазии, варикозная трансформация поверхностных вен, отек, трофические нарушения и венозная язва. Как и любая классификация, CEAP не идеальна, так, например, до настоящего времени в ней отсутствуют артериовенозные мальформации, сочетанная лимфовенозная недостаточность, ВБ таза (ВБТ). Тем не менее на настоящий момент она служит надежным инструментом в руках клинициста, позволяющим разрабатывать четкие алгоритмы лечебной стратегии.

За прошедшие годы разработаны новые высокотехнологичные методики терапии, минимизирующие операционную травму и время нетрудоспособности пациента. На смену тотальному удалению ствола большой подкожной вены пришел менее травматичный инвагинационный стриппинг с помощью специального PIN-зонда, в подавляющем большинстве случаев ограниченный зоной бедра. Классическое удаление конгломератов варикозных вен из разрезов по Нарату полностью вытеснено техникой минифлебэктомии с использованием специальных флебозэкстракторов Varady. Другим способом удаления варикозных вен служит методика транслуминальной флебэктомии (TIPP, TRIVEX, энергетическая флебэктомия), когда с помощью оптоволоконной техники осуществляют визуализацию варикозных вен под кожей и их удаление путем вакуум-аспирации. Криофлебэктомия – методика, основанная на применении специального криозонда, который вводят в просвет большой подкожной вены до уровня коленного сустава либо верхней трети голени, криогенератор создает на кончике зонда температуру -85°C , благодаря чему стенка вены «примораживается» к инструменту и одновременно происходит резкий спазм притоков ствола большой подкожной вены дистальнее криодеструкции.

В последнее десятилетие разработаны и активно используются в практике методы термического воздействия на магистральные поверхностные вены – эндоваскулярные лазерная (ЭВЛО) и радиочастотная (РЧО) облитерации, применение которых не требует выполнения приустьевой перевязки большой подкожной вены [4]. Нагрев сосудистой стенки при выполнении ЭВЛО приводит к внутрисосудистой деструкции, или фототермолизу, vaporизации крови, повреждению стенок сосуда. При использовании методики РЧО происходит термическое повреждение сосудистой стенки под воздействием радиочастотного излучения, вызывающего денатурацию белка, утолщение венозной стенки и резкое сужение просвета сосуда. Другим способом теплового воздействия на варикозные вены служит облитерация с помощью водяного пара (Steam Vein Sclerosis – SVS), при которой осуществляют воздействие на стенку сосуда пульсирующей струей пара температурой 120°C . Результатом термического воздействия служит облитерация сосуда. Не менее перспективным способом облитерации магистральных подкожных вен служит их окклюзия с помощью цианакрилатного медицинского клея (VenaSeal), который вводят в сосуд через тонкий катетер под контролем ультразвукового исследования (УЗИ). Применение тумесцентной (местной) анестезии при данных вмешательствах исключает необходимость проведения спинальной анестезии, что позволяет осуществлять амбулаторное лечение пациентов. Другим подходом в хирургии вен служит разработка так называемых гемодинамических способов лечения [5]. Это методики CHIVA (Conservative Hemodynamic Insufficiency Venous Ambulatory) и ASVAL (Selective Ablation of the Varicose Veins under Local Anaesthesia). Основой для применения этих операций служит утверждение, что после перевязки либо удаления варикозных притоков большой подкожной вены ее клапанная недостаточность может исчезнуть, тем самым избавляя больного от симптомов хронической венозной недостаточности (ХВН); сохраняют магистральные поверхностные вены, существенно уменьшают травматичность хирургического вмешательства. Перспективы широкого внедрения указанных методов зависят от отдаленных результатов их применения.

Изменилось отношение к необходимости и способам вмешательств на перфорантных венах при ВБ. Полностью исключена из практики операция Линтона, а субфасциальную эндоскопическую диссекцию перфорантных вен используют лишь в случае обнаружения гемодинамически значимых несостоятельных перфорантных вен у больных с тяжелыми трофическими расстройствами. Стремление

минимизировать операционную травму реализовалось в применении ЭВЛО перфорантных вен.

Модифицированы способы флебосклерозирующего лечения ВБ. Техника микросклеротерапии предполагает применение низкоконцентрированных препаратов (Этоксисклерола либо Фибро-Вейна) и очень тонкие иглы (30 g) и оптимальна для ликвидации внутрикожного варикоза. Другой разновидностью склеротерапии служит пенная/микропенная (foam-form) склерооблитерация, когда с помощью специальных устройств склерозант смешивают с воздухом и вводят в просвет сосуда. Кроме того, разработан так называемый механохимический способ облитерации вен (ClariVein), сочетающий внутривенное повреждение эндотелия с помощью специальной металлической струны с последующим введением полидоканола либо натрия тетрадецилсульфата.

Основываясь на современных знаниях патогенеза ВБ, появились новые флебопротекторные препараты. Микроиницированная очищенная флавоноидная фракция (Детралекс) оказывает мультимодальное воздействие, положительно влияя на эластические свойства венозной стенки, метаболическую и противовоспалительную активность эндотелия, реологические качества крови и микроциркуляторное русло, а также на основные патогенетические звенья заболевания. Многочисленными исследованиями доказана эффективность препарата в купировании симптомов ВБ, заживлении венозных трофических язв [6]. Гидроксизилрутозиды, экстракт иглицы, добезилат кальция, экстракт конского каштана служат эффективными средствами купирования таких явлений ХВН нижних конечностей, как отек, боль и тяжесть в ногах.

Эластичная компрессия – основа терапии любой патологии вен [7]. Последние годы лечебный компрессионный трикотаж практически полностью вытеснил из врачебной практики эластические бинты, что объясняется несколькими факторами. Трикотаж имеет градуированную, равномерно распределенную по нижней конечности компрессию, он обладает высокими эстетическими качествами, хорошо фиксируется на ноге, материал, используемый для его создания, имеет микросетчатую структуру, обеспечивающую оптимальные воздухо- и влагообмен. Применение компрессионного трикотажа не требует специального обучения пациентов технике бинтования. Кроме того, спектр компрессионных изделий (гольфы, чулки, колготы, шорты) позволяет осуществить воздействие на любой пораженный участок венозной системы нижних конечностей и таза. Современные эластические трикотажные изделия имеют разные классы компрессии, от I до IV, что позволяет подобрать оптимальное компрессионное воздействие в зависимости от выраженности симптомов заболевания, класса ХВН по CEAP.

Относительно новой патологией для отечественных хирургов представляется ВБТ, заболевание, обусловленное расширением внутритазовых вен и проявляющееся в первую очередь хроническими тазовыми болями (ХТБ). Данную патологию обнаруживают у 15–23% женщин репродуктивного возраста [8]. Лечение тазовой боли у женщин всегда было прерогативой гинекологов, что обуславливало факт длительной и безрезультатной терапии пациенток с ВБТ в женских консультациях. Просветительская и образовательная деятельность Ассоциации флебологов России, коллектива факультетской хирургической клиники ГБОУ ВПО «Российский национально-исследовательский институт им. Н.И.Пирогова» Минздрава России позволили изменить эту порочную практику, оптимизировать процесс обследования женщин с ХТБ. За последние 15 лет разработаны клинические и инструментальные критерии диагностики, внедрены в клиническую практику методы консервативного и хирургического лечения данного заболевания. В этом плане характерен пример из практики, когда гинеколо-

лог, обнаружив при УЗИ выраженное расширение вен матки и параметрия, сказал: «Орган наш, болезнь – не наша».

Многообразие проявлений ВБ и широкий спектр разных лечебных методик определяют порою сложный выбор способа терапии заболевания. Очевидно, что пациенты должны получать адекватное лечение в любой стадии ВБ, и использование классификации CEAP позволяет упорядочить лечебные действия врача. Так, на ранних стадиях заболевания, когда отсутствуют его видимые признаки, но имеются симптомы нарушения венозного оттока из нижних конечностей, целесообразно применять флебопротекторы, профилактический компрессионный трикотаж. При возникновении телеангиозктазий, ретикулярных вен (C1) следует использовать флебосклерозирующее лечение – микросклеротерапии с последующим назначением компрессионной терапии, веноактивных препаратов. Появление конгломератов варикозных вен (C2), обусловленных клапанной недостаточностью поверхностных и перфорантных вен, служит основанием для применения хирургических способов лечения. Здесь возможны некоторые варианты. В случае небольшого диаметра большой/малой подкожной вены и ее варикозных притоков возможно выполнение ЭВЛО или РЧО магистральной поверхностной вены на бедре и минифлебэктомии на голени либо склерооблитерации варикозных вен голени после операции. Значительная варикозная трансформация большой подкожной вены требует выполнения кроссэктомии в сочетании с ее инвагинационным стриппингом на бедре, микрофлебэктомии в сочетании с эпифасциальной перевязкой перфорантных вен либо без таковой. Обнаружение у пациента трофических расстройств тканей голени с явлениями индуративного целлюлита (C4–C5), выявление мультиперфорантной недостаточности и выраженной дилатации ствола большой подкожной вены служат показаниями для выполнения кроссэктомии и короткого стриппинга на бедре, субфасциальной эндоскопической диссекции перфорантных вен голени. В данном случае не следует стремиться удалить все варикозные вены на голени, целесообразнее будет выполнить склерооблитерацию либо амбулаторную минифлебэктомию после купирования воспалительных явлений через 2–3 мес после операции. Пациентам с тяжелыми формами ХВН целесообразно заблаговременное назначение Детралекса перед оперативным вмешательством, это позволяет значительно снизить выраженность послеоперационного болевого синдрома, отека и внутрикожных кровоизлияний [8]. Другим вариантом устранения низкого вено-венозного сброса является лазерная коагуляция перфорантных вен.

Стратегия терапии пациенток с ВБТ основывается на выраженности клинической картины и распространенности варикозной трансформации тазовых вен. У больных с изолированным расширением вен матки и параметрия в подавляющем большинстве случаев показана флеботропная и компрессионная терапия, которая служит эффективным способом купирования симптомов тазового венозного полнокровия. Курсовое применение Детралекса у 90% больных сопровождается значительным уменьшением либо полным купированием тазовой боли. В случае неэффективности этого лечения необходимо решить вопрос о вмешательстве на системе внутренних подвздошных вен. ХТБ в сочетании с расширением гонадных, маточных, параметральных вен – показание к проведению хирургической коррекции нарушений венозного оттока из органов малого таза. Стволовой тип строения гонадных вен, их расширение не более 10 мм, отсутствие патологии внут-

ренних половых органов служат показанием к выполнению эндоваскулярной эмболизации гонадных вен. Прямая внебрюшинная либо эндоскопическая резекция гонадных вен обоснована при значительном расширении яичниковых вен, сочетании гонадной венозной недостаточности с вульварным варикозом, ВБ нижних конечностей, гинекологической патологией [9].

В выборе способа хирургической терапии ВБ следует принимать во внимание техническую оснащенность лечебного учреждения и профессиональный опыт хирурга.

Заключение

Флебология – бурно развивающаяся отрасль медицины. Прошедшие 20 лет свидетельствуют о существенном качестве прорыве в диагностике и лечении хронических заболеваний вен вообще и ВБ в частности. Изменение стратегии терапии ВБ, разработка новых минимально инвазивных хирургических методик позволили значительно повысить качество лечения пациентов. Вместе с тем очевидно, что дальнейшее изучение механизмов формирования ВБ на молекулярном и генетическом уровне, развитие медицинской науки и техники предопределяют совершенствование диагностических и лечебных подходов. Следует заметить, что, несмотря на отсутствие специальности «флеболог» в номенклатуре должностей медицинских работников, прошедшие десятилетия сопровождались активной подготовкой специалистов по терапии заболеваний вен на базе медицинских университетов в рамках повышения квалификации врачей. Благодаря этому подготовлены сотни профессионалов в области флебологии, что, в свою очередь, привело к сокращению количества осложнений послеоперационного периода и рецидивов заболевания, увеличению процента выполнения высокотехнологичных операций при ВБ, широкому использованию минимально инвазивной хирургии ВБ, флебосклерозирующего лечения. Ежегодные научно-практические конференции и съезды, проводимые с 1998 г. Ассоциацией флебологов России, позволили сформулировать базисные принципы лечения венозной патологии, которые объединены в Российских клинических рекомендациях по диагностике и лечению хронических заболеваний вен (2013 г.) и Российских клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (2015 г.).

Литература/References

- Кириенко А.И. Варикозная болезнь: когда и как лечить? Нов. мед. журн. 1996; 1 (2): 3–7. / Kirienko A.I. Varikoznaia bolezni: kogda i kak lechit? Nov. med. zhurn. 1996; 1 (2): 3–7. [in Russian]
- Клиническая хирургия. Национальное руководство. Т. 3. Под ред. В.С.Савельева, А.И.Кириенко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. / Klinicheskaja khirurgija. Natsional'noe rukovodstvo. T. 3. Pod red. V.S.Savel'eva, A.I.Kirienko. M.: GEOTAR-Media, 2010. [in Russian]
- Kistner RL, Eklof B, Masuda EM. Diagnosis of chronic venous disease of the lower extremities: the "CEAP" classification. Mayo Clin Proc 1996; 71 (4): 338–45.
- Gloviczki P. Handbook of Venous Disorders: Guidelines of the American Venous Forum. Third Edition. Edward Arnold (Publishers) Ltd 2009.
- Pittaluga P, Chastanet S, Rea B, Barbe R. Midterm results of the surgical treatment of varices by phlebectomy with conservation of a refluxing saphenous vein. J Vasc Surg 2009; 50: 107–18.
- Lyseng-Williamson KA, Perry CM. Micronised purified flavonoid fraction. A review of its use in chronic venous insufficiency, venous ulcers and haemorrhoids. Drugs 2003; 63: 71–100.
- Amsler F, Bittler W. Compression therapy for occupational leg symptoms and chronic venous disorders – a meta-analysis of randomised controlled trials. Eur J Vasc Endovasc Surg 2008; 35 (3): 366–72.
- Saveljev V. Stripping of the great saphenous vein under micronized purified flavonoid fraction (MPFF) protection (results of the Russian multicenter controlled trial DEFANCE). Phlebology 2008; 15: 45–51.
- Nicholson T, Basile A. Pelvic congestion syndrome, who should we treat and how? Tech Vasc Interv Radiol 2006; 9 (1): 19–23.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кириенко Александр Иванович – акад. РАН, зав. каф. факультетской хирургии, урологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: rsmu@rsmu.ru

Гаврилов Сергей Геннадьевич – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской хирургии, урологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: rsmu@rsmu.ru

Золотухин Игорь Анатольевич – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской хирургии, урологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Высокие дозы тропсия хлорида у больных с гиперактивным мочевым пузырем вследствие неврологических заболеваний. Данные мультицентровой наблюдательной программы РЕСУРС

Г.Г.Кривобородов[✉], Е.И.Тур, Н.С.Ефремов, М.Е.Школьников

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

В многоцентровую наблюдательную программу РЕСУРС были включены 324 (181 женщина и 143 мужчины) больных с гиперактивным мочевым пузырем вследствие неврологических заболеваний. Средний возраст пациентов составил $59,4 \pm 0,7$ года (от 23 до 94).

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность высоких доз тропсия хлорида у больных с гиперактивным мочевым пузырем вследствие неврологических заболеваний. По результатам исследования оказалось, что 11 пациентов прекратили лечение по причине выраженных побочных эффектов, 8 предпочли дозу тропсия хлорида 15 мг/сут, 25 – 30 мг/сут, 155 – 45 мг/сут, 115 – 60 мг/сут, 7 – 75 мг/сут, 2 – 90 мг/сут и 1 – 120 мг/сут. Не выявлено прямой пропорциональной зависимости между увеличением дозы данного препарата и улучшением симптомов ургентного и учащенного мочеиспускания. Таким образом, индивидуальный подход в выборе дозы тропсия хлорида у больных нейрогенным гиперактивным мочевым пузырем может являться эффективной и довольно безопасной мерой в достижении оптимального клинического результата с хорошим профилем безопасности.

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь, ургентное недержание мочи, неврологические заболевания, тропсия хлорид.

[✉]dr.krivoborodov@yandex.ru

Для цитирования: Кривобородов Г.Г., Тур Е.И., Ефремов Н.С. Высокие дозы тропсия хлорида у больных гиперактивным мочевым пузырем вследствие неврологических заболеваний. Данные мультицентровой наблюдательной программы РЕСУРС. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 64–67.

High doses of trospium chloride in patients with overactive bladder due to neurologic disease. The multicenter observational program RESOURCE

G.G.Krivoborodov[✉], E.I.Tur, N.S.Efremov, M.E.Shkolnikov

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitjanova, d. 1

In a multicenter observational programs RESOURCE were included 324 (181 female and 143 male) patients with overactive bladder due to neurologic disease. The average age of patients was 59.4 ± 0.7 years (23 to 94). The purpose of research was to evaluate the efficacy and safety of high doses of trospium chloride in patients with overactive bladder due to neurologic disease. According to the study it was found that 11 patients stopped treatment because of severe side effects, 8 preferred dose of trospium chloride 15 mg/day, 25 – 30 mg/day, 155 – 45 mg/day, 115 – 60 mg/day, 7 – 75 mg/day, 2 – 90 mg/day and 1 – 120 mg/day. There was no direct proportional relationship between increasing doses of trospium chloride, and improving symptoms of urgent and frequent urination. Thus, an individual approach in dose selection trospium chloride in patients with neurogenic overactive bladder can be quite effective and safe measure to achieve optimal clinical outcome with a good safety profile.

Key words: overactive bladder, urge urinary incontinence, neurological diseases, trospium chloride.

[✉]dr.krivoborodov@yandex.ru

For citation: Krivoborodov G.G., Tur E.I., Efremov N.S., Shkolnikov M.E. High doses of trospium chloride in patients with overactive bladder due to neurologic disease. The multicenter observational program RESOURCE. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 64–67.

Введение

Гиперактивный мочевой пузырь (ГМП) – это клинический синдром, для которого характерно наличие ургентного мочеиспускания с наличием или без ургентного недержания мочи в сочетании с учащенным мочеиспусканием в дневное и ночное время суток [1]. Хорошо известно, что данное состояние часто встречается среди женщин и мужчин любого возраста [2]. По своей распространенности ГМП сопоставим с такими заболеваниями, как язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, сахарный диабет и многие другие. Согласно прогнозам ученых процент населения, страдающего симптомами ГМП, будет прогрессивно увеличиваться год от года [3]. Симптомы ГМП в значительной степени приводят к изменению качества жизни не в лучшую сторону, зачастую способствуя полной социальной дезадаптации пациентов, и становятся причиной сниженного настроения и депрессии.

Хорошо известно, что одной из основных причин развития симптомов ГМП являются различные неврологические заболевания и состояния, чаще с супрасакральным уровнем поражения. Они приводят к так называемой нейрогенной детрузорной гиперактивности.

На сегодняшний день терапией 1-й линии для больных с ГМП по-прежнему являются антихолинергические препараты [3–5]. Данная группа лекарственных средств включает в себя так называемые третичные и четвертичные аммониевые соединения. Основным отличием между ними является наличие положительного заряда в структуре четвертичных аминов, что придает им свойство гидрофильности. Как известно, гидрофильные соединения, распределяясь в плазме крови и контактируя с плотными межклеточными соединениями гематоэнцефалического барьера, неспособны преодолевать его. Вот почему молекулы четвертичных аминов, в отличие от третичных, не проникают через гематоэнцефалический барьер и, соответственно, не оказывают воздействия на центральную нервную систему. Это обстоятельство особенно важно у больных с неврологическими заболеваниями, так как в данном случае у специалистов появляется возможность увеличения дозы препарата с целью достижения хорошего клинического результата, вызывая при этом минимальные побочные эффекты. На сегодняшний день единственным таким М-холинотропным препаратом является препарат тропсия хлорид, который был изобретен специально для лечения больных с нейрогенной детрузорной гиперактивностью.

Принимая во внимание изложенные факты, мы сочли целесообразным оценить эффективность и безопасность высоких доз троспия хлорида у больных с ГМП вследствие неврологических заболеваний.

Материалы и методы

В многоцентровую наблюдательную программу РЕСУРС были включены 324 больных (181 женщина и 143 мужчины) с ГМП вследствие неврологических заболеваний: острое нарушение мозгового кровообращения – 133 (41%), болезнь Паркинсона – 68 (21%), рассеянный склероз – 62 (19%), spina bifida – 49 (15%), диабетическая полинейропатия – 10 (3%), полиомиелит – 3 (1%). Неврологические заболевания были установлены после консультации невролога и соответствующего обследования. Средний возраст больных данной группы составил $59,4 \pm 0,7$ года (от 23 до 94).

Критериями включения в исследование являлись: не менее двух эпизодов ургентного недержания мочи в течение 3 дней, более 8 мочеиспусканий в сутки, продолжительность симптомов не менее 3 мес, максимальная скорость потока мочи более 14 мл/сек, отсутствие остаточной мочи, а также бактериурии и лейкоцитурии. ГМП определяли на основании заполнения дневника мочеиспусканий, в котором фиксировали частоту мочеиспусканий, количество ургентных позывов и эпизодов ургентного недержания мочи за 72 ч. Оценку качества жизни осуществляли при помощи визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), которая представляет собой нанесенную на лист бумаги горизонтальную линию длиной 100 мм. Левый конец линии соответствует состоянию больного, когда «имеющиеся симптомы ГМП крайне негативно влияют на качество жизни», а правый конец соответствует состоянию, когда «симптомов ГМП нет». Также всем больным выполняли ультразвуковое исследование почек, мочевого пузыря и остаточной мочи. Пациенты должны были прекратить прием других М-холиноблокаторов, включая троспия хлорид, не менее чем за 3 мес до начала исследования. На 1-м визите всем пациентам назначали троспия хлорид в стандартной дозе 45 мг/сут. Результаты лечения оценивали на 4 последующих визитах, имевших место через 3, 6, 9 и 12 нед. Помимо дневника мочеиспусканий, ВАШ и данных ультразвукового исследования, на визитах также подробно опрашивали пациентов с целью выявления возможных побочных эффектов. В зависимости от результатов обследования корректировали дозу препарата как в сторону ее снижения (при наличии побочных эффектов), так и в сторону увеличения (при

недостаточном эффекте лечения). Перед началом исследования все больные подписали информированное согласие.

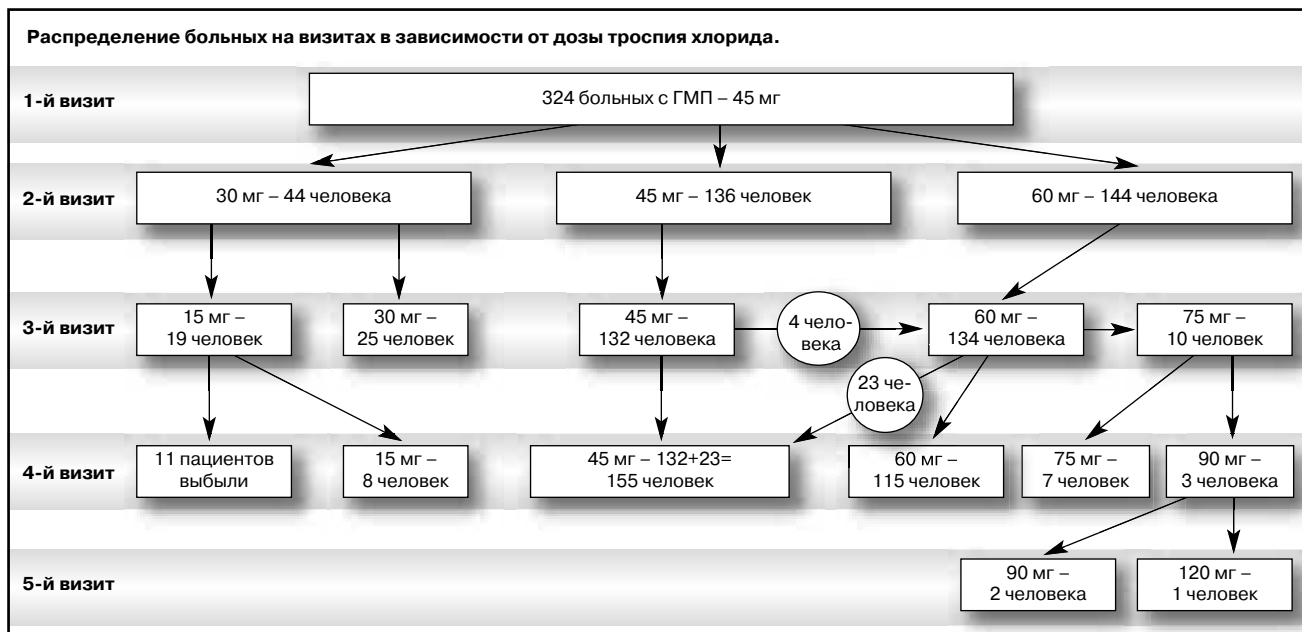
Результаты

По данным дневника мочеиспусканий, в результате применения 45 мг/сут троспия хлорида у 180 пациентов отмечалось улучшение симптомов ургентного и учащенного мочеиспускания уже через 3 нед после начала терапии. Однако 44 из 180 больных отметили появление выраженных побочных эффектов, что потребовало снизить дозу троспия хлорида до 30 мг/сут. У оставшихся 144 больных доза троспия хлорида 45 мг/сут не привела к значимому улучшению симптомов ургентного, учащенного мочеиспускания. Так, у данной подгруппы среднее число мочеиспусканий в сутки снизилось с $13,3 \pm 0,7$ до $11,93 \pm 2,4$ ($p > 0,05$), а среднее число эпизодов ургентного недержания мочи – с $3,87 \pm 0,03$ до $2,61 \pm 1,0$ ($p > 0,05$). После обсуждения с врачом сложившейся ситуации они предпочли увеличить дозу троспия хлорида до 60 мг/сут.

На 3-м визите 25 из 44 пациентов, принимавших 30 мг/сут троспия хлорида, сообщили о том, что связанные с приемом препарата побочные эффекты купированы, и согласились продолжить прием препарата в такой же дозе. Однако 19 человек указывали на то, что нежелательные реакции сохраняются. Это потребовало снижения дозы препарата до 15 мг/сут. Из 136 пациентов, принимавших 45 мг/сут троспия хлорида, 4 сообщили о недостаточной эффективности лечения в отношении симптомов ургентного и учащенного мочеиспускания. Поэтому им доза препарата была увеличена до 60 мг/сут. Десяти пациентам, принимавшим 60 мг/сут троспия хлорида, в связи с отсутствием значимого эффекта лечения доза препарата была увеличена до 75 мг/сут.

На 4 и 5-м визитах в результате лечения троспия хлоридом 25 пациентов, принимавших 30 мг, и 8 пациентов, принимавших 15 мг/сут, отмечали сохранение клинического эффекта наряду с хорошей переносимостью препарата; 11 больных, которым дозу препарата снизили до 15 мг/сут, несмотря на это отмечали сохранение побочных эффектов и предпочли завершить исследование. В группе пациентов, принимавших 60 мг/сут препарата, 23 человека из 138 сообщили о возникновении нежелательных реакций ввиду повышения дозы троспия хлорида. Учитывая сложившиеся обстоятельства, им было предложено вернуться к приему 45 мг/сут. Из тех 10 человек, которые получали дозу 75 мг/сут, 7 пациентов отмечали улучшение в отношении

Распределение больных на визитах в зависимости от дозы троспия хлорида.



симптомов ургентного и учащенного мочеиспускания и продолжили прием данной дозы до конца всего исследования. Трое из этих больных высказали желание увеличить дозу препарата до 90 мг/сут. Двое из них имели улучшение результатов лечения, а 3-й пациент увеличил дозу препарата до 120 мг/сут на 5-м визите (см. рисунок).

Таким образом, по результатам исследования оказалось, что из 324 больных, первоначально включенных в исследование, 11 пациентов прекратили исследование по причине выраженных побочных эффектов, 8 предпочли дозу троспия хлорида 15 мг/сут, 25 – 30 мг/сут, 155 – 45 мг/сут, 115 – 60 мг/сут, 7 – 75 мг/сут, 2 – 90 мг/сут и 1 – 120 мг/сут.

При оценке результатов лечения были получены следующие клинические результаты в 3 основных группах. В группе пациентов, получавших 30 мг/сут троспия хлорида, среднее число эпизодов ургентного недержания мочи снизилось с $3,83 \pm 0,03$ до $2,19 \pm 0,05$ через 12 нед лечения ($p < 0,05$), среднее число мочеиспусканий уменьшилось с $13,0 \pm 0,6$ до $11,17 \pm 0,4$ ($p < 0,05$) и средний балл ВАШ увеличился с $61,12 \pm 3,0$ до $76,6 \pm 2,7$ соответственно ($p < 0,05$).

В группе пациентов, принимавших троспия хлорид в дозе 45 мг/сут, отмечали снижение общего числа эпизодов ургентного недержания мочи с $3,82 \pm 0,04$ до $1,85 \pm 0,04$ через 12 нед лечения ($p < 0,05$). Что касается среднего числа мочеиспусканий в сутки, то у больных данной группы этот показатель снизился с $13,1 \pm 0,6$ до $10,19 \pm 0,4$ ($p < 0,05$) и средний балл ВАШ увеличился с $61,14 \pm 2,1$ балла до $80,07 \pm 2,8$ балла ($p < 0,05$).

В группе больных, получавших препарат в дозировке 60 мг/сут, через 12 нед лечения отмечена следующая динамика клинических показателей: среднее число эпизодов ургентного недержания мочи в сутки снизилось с $3,87 \pm 0,03$ до $1,23 \pm 0,04$ ($p < 0,05$), среднее число мочеиспусканий в сутки уменьшилось с $13,3 \pm 0,7$ до $9,4 \pm 0,5$ ($p < 0,05$) и средний балл ВАШ увеличился с $60,8 \pm 2,2$ до $81,9 \pm 2,0$ ($p < 0,05$). Все полученные результаты оказались статистически достоверными.

Из 324 больных 44 (12%) при назначении троспия хлорида в дозе 45 мг/сут отметили наличие выраженных побочных эффектов. Так, самым распространенным из них являлась сухость во рту, которую отметили 19 пациентов (44%). Нарушение опорожнения мочевого пузыря выражалось в увеличении объема остаточной мочи более 100 мл и снижении скорости потока мочи и отмечалось у 12 больных (27%). Нарушение опорожнения кишечника имело место у 8 пациентов (17%), сухость кожных покровов – 4 (10%) и тахикардия – 1 (3%). Перечисленные побочные

эффекты привели к необходимости снижения дозы препарата до 30 мг/сут. Однако 19 пациентов не смогли продолжить прием и этой дозы, поэтому им был назначен прием 15 мг/сут троспия хлорида. Тем не менее 11 пациентов отказались продолжить исследование ввиду выраженности нежелательных явлений (сухость во рту – 5 человек, нарушение опорожнения кишечника – 4 и сухость кожных покровов – 2).

Что же касается 23 больных, которые по причине побочных эффектов потребовали снижения дозы препарата с 60 до 45 мг/сут, то большинство из них также предъявляли жалобы на сухость во рту – 10 (43%) человек, а также на нарушение опорожнения мочевого пузыря – 7 (30%) человек. Трое предъявляли жалобы на нарушение опорожнения кишечника, что соответствует 13%, и 2 (7%) человека отметили возникновение сухости кожных покровов.

Обсуждение

Нейрогенная детрузорная гиперактивность является одним из вариантов ГМП и по праву считается наиболее тяжелой его формой. Дело в том, что произвольные сокращения детрузора при таком состоянии возникают вследствие нарушения нервного контроля и поэтому нередко имеют высокую амплитуду. Это, в свою очередь, вызывает более выраженные клинические проявления, чем при других формах ГМП. На сегодняшний день для лечения ГМП используются следующие методы: поведенческая терапия, биологическая обратная связь, медикаментозная терапия (М-холиноблокаторы и агонисты β_3 -адренорецепторов), интратрузорные инъекции ботулинического токсина типа А, разные виды электростимуляции и нейромодуляции, а также аугментация мочевого пузыря. Для лечения ГМП вследствие неврологических заболеваний Европейской и Американской ассоциациями урологов официально одобрены лишь антихолинергические препараты, инъекции ботулинического токсина типа А и аугментация мочевого пузыря. Вот почему очень важным мы считаем использование полного ресурса терапии М-холиноблокаторами у данной категории больных, так как они представляют собой единственный доступный неинвазивный способ лечения.

Троспия хлорид – один из немногих препаратов наряду с оксидибутином и толтероидом, которые рекомендованы Европейской ассоциацией урологов к применению у неврологических больных [6–8]. Этот препарат был специально разработан для лечения нейрогенной детрузорной гиперактивности, и в настоящее время в литературе

имеет место наибольшее количество клинических исследований, посвященных применению троспия хлорида среди остальных препаратов, предназначенных для лечения данной категории больных.

Эффективность и безопасность троспия хлорида обусловлены химической структурой его молекулы: он является единственным четвертичным аммониевым соединением. За счет такого строения он приобретает свойства гидрофобности. Вследствие этого его молекулы не проникают через гематоэнцефалический барьер и поэтому не вызывают побочных эффектов центрального действия, что особенно важно для неврологических больных. Данный препарат имеет высокое сродство к M2- и M3-холинорецепторам, что также уменьшает вероятность развития побочных эффектов в отношении различных органов и систем. Известно, что троспия хлорид не метаболизируется в печени при помощи системы цитохрома P450 и поэтому в основном выводится с мочой в неизменном виде. Считают, что за счет этого он обладает способностью непосредственно воздействовать на рецепторы, расположенные в уретелии и подслизистом слое мочевого пузыря.

Принимая во внимание эти свойства, мы решили оценить эффективность разных доз троспия хлорида с точки зрения не только его эффективности у больных с нейрогенным ГМП, но и его безопасности. Наблюдательная программа РЕСУРС проводилась на протяжении 18 мес и включала в себя 34 клинических центра во многих городах Российской Федерации.

Необходимо отметить, что в нашем исследовании вопрос переносимости препарата являлся ведущим, так как именно выраженность побочных эффектов является одним из важнейших поводов для отмены М-холиноблокаторов у больных с ГМП, даже несмотря на их высокую эффективность. Как правило, появление и выраженность нежелательных явлений напрямую связаны с повышением дозы препарата. Необходимо отметить, что троспия хлорид – один из немногих холинолитиков с возможностью титрования дозы. Результаты нашего исследования показывают, что 136 (42%) из 324 больных при назначении 45 мг/сут троспия хлорида имели хорошую эффективность и переносимость препарата. Однако 144 (44%) не имели клинически значимого улучшения и предпочли увеличить дозу троспия хлорида. Через 12 нед лечения 60 мг/сут получали 115 больных, 75 мг/сут – 7, 90 мг/сут – 2 и 120 мг/сут – 1 пациент. В свою очередь, значимые побочные эффекты были отмечены у 44 (12%) больных при использовании дозы 45 мг/сут и у 23 (17%) пациентов, принимавших 60 мг/сут троспия хлорида. Это обстоятельство вызвало необходимость снижения дозы троспия хлорида. Тем не менее ряд больных – 11 (3%) человек – покинули исследование, несмотря на то что им была назначена минимальная дозировка – 15 мг/сут. Наиболее часто встречающимися

были осложнениями были сухость во рту и нарушение функции опорожнения мочевого пузыря. Сухость во рту является типичным и ожидаемым осложнением антихолинэргической терапии ГМП. Нарушение функции опорожнения мочевого пузыря встречается редко. Мы объясняем высокий процент данного побочного эффекта в нашем исследовании нейрогенной причиной ГМП. Возможно, в исследование были включены больные с нарушением сократительной способности детрузора и сфинктерными проблемами вследствие неврологических заболеваний, что и явилось причиной увеличения объема остаточной мочи. Выполнение комплексного уродинамического обследования, несомненно, позволило бы избежать включения таких больных в исследование. Тем не менее ни у кого не было острой задержки мочеиспускания, потребовавшей катетеризации мочевого пузыря.

Также важно отметить, что мы не выявили прямой пропорциональной зависимости между увеличением дозы троспия хлорида и улучшением симптомов ургентного и учащенного мочеиспускания. Так, мы не выявили какого-либо статистически достоверного отличия между такими клиническими показателями, как среднее число эпизодов ургентного недержания мочи, число мочеиспусканий в сутки и средний балл качества жизни по ВАШ до и после лечения в 3 основных группах (30, 45 и 60 мг/сут).

Таким образом, наши данные показывают, что индивидуальный подход в выборе дозы троспия хлорида у больных с нейрогенным ГМП может являться эффективной и довольно безопасной мерой в достижении оптимального клинического результата с хорошим профилем безопасности.

Литература/References

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 167–78.
2. Milsom I, Abrams P, Cardozo L et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *Br J Urol Int* 2001; 87: 760–6.
3. Reeves P, Irwin D, Kelleher C et al. The current and future burden and cost of overactive bladder in five European countries. *Eur Urol* 2006; 50 (5): 1050–7.
4. Stohrer M et al. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Eur Urol* 2009; 56 (1): 81–8.
5. Andersson K.E. Antimuscarinic mechanisms and the overactive detrusor: an update. *Eur Urol* 2011.
6. Madhuvrata P et al. Anticholinergic drugs for adult neurogenic detrusor overactivity: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2012; 62 (5): 816–30.
7. Menarini M et al. Trosipium chloride in patients with neurogenic detrusor overactivity: is dose titration of benefit to the patients? *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44 (12): 623–32.
8. Isik AT et al. Trosipium and cognition in patients with late onset Alzheimer disease. *J Nutr Health Aging* 2009; 13 (8): 672–6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кривобородов Григорий Георгиевич – проф. каф. хирургии, урологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: dr.krivoborodov@yandex.ru

Тур Елена Ивановна – аспирантка каф. хирургии, урологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: amadeymozart@yandex.ru

Ефремов Николай Сергеевич – ассистент каф. хирургии, урологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Школьников Максим Евгеньевич – доц. каф. хирургии, урологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Роль дерматолога в ранней диагностике онкологических заболеваний

В.Г.Акимов✉

ГБУЗ Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы. 119071, Россия, Москва, Ленинский пр., д. 17

Перечислены кожные признаки, указывающие на их возможное сочетание с развивающейся злокачественной опухолью. Подчеркивается роль дерматолога в ранней диагностике онкологических заболеваний для своевременного направления пациента к профильному специалисту, что улучшает прогноз жизни больного.

Ключевые слова: паранеоплазии, ранняя диагностика онкологических заболеваний по кожным признакам.

✉vsevolod_akimov@mail.ru

Для цитирования: Акимов В.Г. Роль дерматолога в ранней диагностике онкологических заболеваний. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 68–72.

Dermatologist's role in the early diagnosis of oncologic diseases

V.G.Akimov✉

Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Department of Health of Moscow. 119071, Russian Federation, Moscow, Leninsky pr., d. 17

Listed skin signs of a possible combination of developing cancer are listed here. The role of the dermatologist in the early diagnosis of cancer for timely referral to specialists, thereby improving the forecast life of the patient is underlined.

Key words: paraneoplasias, early diagnosis of skin cancer symptoms.

✉vsevolod_akimov@mail.ru

For citation: Akimov V.G. Dermatologist's role in the early diagnosis of oncologic diseases. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 68–72.

Подавляющее большинство кожных болезней в той или иной мере связано с соматической патологией: с нарушением обмена белков, липидов, углеводов, гормонов, витаминов, порфиринов, пуринов, минералов. На коже имеются достаточно четкие признаки, указывающие на причину этих проявлений. По цвету кожи также можно предположить наличие истинной полицитемии, железодефицитной анемии, пороков сердца, гепатитов и цирроза печени. Если дерматолог не обладает, по меткому определению И.А.Кассирского [1], «диагностической слепотой» – сужением диагностического поля зрения из-за слишком узкой и односторонней специализации врача, он может выявить болезнь на раннем этапе. Чем раньше больной будет направлен к профильному специалисту, где ему будет поставлен диагноз и назначено адекватное лечение, тем дольше он проживет. Особенно это актуально для онкологической патологии, занимающей в России второе место по причинам смерти. По данным Росстата, она составляет 15% – каждый 6-й житель умирает от злокачественной опухоли.

Злокачественные новообразования внутренних органов в ряде случаев проявляются на коже неспецифическими высыпаниями – паранеоплазиями, не являющимися метастазами, но указывающими на развивающуюся опухоль. К паранеоплазиям относят несколько десятков дерматозов, а также кожные симптомы, не имеющие нозологической принадлежности. Например – зуд при ходжкинской и неходжкинской лимфоме, цианотические приливы при карциноме тонкого кишечника, гиперпигментации и гиперкератоз [2, 3]. С такими высыпаниями на коже пациент идет к дерматологу, который и должен отличить банальный дерматоз от проявлений скрытой онкологической патологии.

Полагают, что паранеопластический синдром связан с аллергическим ответом организма на опухолевый белок или на пептиды и гормоны опухоли [4, 5]. Этим можно объяснить тот факт, что подобные высыпания встречаются далеко не у всех онкологических больных, а только у отдельных чувствительных индивидуумов.

Паранеоплазии обычно развиваются параллельно с онкологическим заболеванием, но могут ему предшествовать или запаздывать. Исчезновение кожных симптомов после радикального удаления опухоли или успешной цитостати-

ческой терапии подтверждает их взаимосвязь. Некоторые дерматозы почти всегда ассоциированы с онкологическим процессом (облигатные паранеоплазии), другие редко с ним сочетаются (факультативные паранеоплазии).

Паранеопластические синдромы по частоте их сочетания с опухолями можно условно разделить на 3 группы: 1-я – почти всегда являющиеся паранеоплазиями, 2-я – часто ассоциированные со злокачественными опухолями, 3-я – иногда ассоциированные со злокачественными опухолями.

Паранеопластические синдромы, почти всегда являющиеся паранеоплазиями

Круговидная эритема Гаммеля (erythema gyratum repens) в виде зудящих эритематозных шелушащихся колец и гирлянд, напоминающих спил дерева, быстро ползущих (repens), ежедневно меняющих свои очертания. Кожные высыпания обычно опережают онкологический процесс на несколько месяцев, а иногда на 2–3 года. Эритема наблюдается при раке молочной железы, желудка, половых органов, но у 30% пациентов является самостоятельным дерматозом, а не паранеоплазией [6].

Злокачественный черный акантоз (acanthosis nigricans, сосочково-пигментная дистрофия кожи) в большинстве случаев сопутствует раку желудка, реже – другим органам брюшной полости, раку мочевыводящих путей, половых органов. Проявляется симметрично расположенными бородавчатыми ороговевшими разрастаниями аспидно-черного цвета в крупных кожных складках (подмышечные ямки, задняя и боковые поверхности шеи, аногенитальная область), а также вокруг сосков, пупка и на веках. Примерно у 1/2 больных на слизистых оболочках полости рта и половых органов возникают ворсинчатые бородавчатые разрастания. Злокачественный черный акантоз следует дифференцировать от доброкачественных форм, сочетающихся с эндокринными заболеваниями: сахарным диабетом, гипотиреозом, синдромом Иценко–Кушинга, андрогенией. Лекарственный черный акантоз наблюдается на фоне лечения больных глюкокортикоидами и большими дозами никотиновой кислоты. Псевдоакантоз встречается у тучных женщин со смуглой кожей.

Синдром Гарднера (рис. 1) развивается на втором-третьем десятилетии жизни. В классическую триаду входят кожные высыпания на конечностях или голове (липомы,

фибромы, эпидермальные либо сально-железистые кисты), остеомы и остеофибромы костей верхней челюсти, черепа, реже – длинных трубчатых костей и множественный полипоз толстой кишки со склонностью к трансформации в рак в 100% случаев. Диагноз основывается на клинической картине, колоноскопии и других методах исследования пищеварительного тракта.

Приобретенный ланугинозный гипертрихоз – очень редкое явление, но он почти в 100% случаев указывает на рак мочевого пузыря, желчного пузыря, бронхов, желудка [2].

Паранеопластический пемфигус, выделенный в самостоятельную нозологическую форму в 1990 г. [7], является аутоиммунным заболеванием, как и истинная пузырчатка. Для него характерно, кроме наличия опухоли, присутствие болезненных пузырей и эрозий на коже и слизистых оболочках. Сливная эритема на груди и спине, а также лихеноидные высыпания на ладонях и подошвах – важный признак, позволяющий различать паранеопластическую и вульгарную пузырчатку. Лабораторные исследования выявляют, как и при вульгарной пузырчатке, отложения иммуноглобулина G в эпидермальных межклеточных пространствах, но более слабые и неравномерные. В базально-мембранной зоне отмечаются гранулярные или линейные преципитаты C3. Для непрямой иммунофлюоресценции характерно присутствие иммуноглобулинов класса G к цитоплазматическим белкам семейства плакинов и десмоглеину 3 [8].

Акрокератоз псориазиформный Базекса (рис. 2) в 100% случаев предшествует или сопутствует раку верхних дыхательных путей, верхних отделов желудочно-кишечного тракта, языка, предстательной железы с метастазами в лимфатические узлы шеи и средостения. Для клинической картины характерно наличие на концевых фалангах пальцев стоп и кистей желтоватых гиперкератотических чешуек, плотно прикрепленных к коже. Также отмечается подногтевой гиперкератоз. На коже носа и ушных раковин – застойная эритема с шелушением.

Синдром Мюир–Торре представляет собой паранеопластический симптомокомплекс, в 100% случаев сочетающий множественные узелки розовато-желтоватой окраски диаметром до 1 см преимущественно на коже лица и волосистой части головы со злокачественными опухолями внутренних органов. Они чаще развиваются из множественных полипов и аденом толстой кишки, но возможен рак мочевого пузыря, почки, гортани, яичников и других органов.

Синдром Лезера–Трела характеризуется внезапным появлением себорейных кератом и их быстрым увеличением в количестве и размерах. Часто сочетается с онкологической патологией: раком желудка, бронхов, предстательной железы, матки, молочных желез, легкого, а также с лимфомами, но может наблюдаться и у здоровых индивидуумов [9]. Высыпания клинически и гистологически не отличаются от сенильного кератоза, но локализуются не только на груди и спине, но, в ряде случаев, и на конечностях.

Паранеопластические синдромы, часто ассоциированные со злокачественными опухолями

Дерматомиозит взрослых в 15–20% случаев сочетается с опухолями. Исключительно важно для прогноза жизни больного решить вопрос о характере дерматомиозита: является он идиопатическим или ассоциирован с опухолью. Заболевание начинается остро, с повышения температуры, озноба, болей в мышцах. Яркая эритема с лиловым оттенком (цвет гелиотропа) располагается на лице, шее, верхней части груди (в этих местах она часто сопровождается отеком в виде пелерины), разгибательных поверхностях конечностей, кистях, вокруг суставов. Осо-

Рис. 1. Синдром Гарднера.



бенно характерны отечная эритема вокруг глаз (симптом очков; рис. 3), папулы Готтрона (плоские более светлые папулы над межфаланговыми суставами пальцев кистей) и симптом Кейнинга (мелкоточечные петехии в перионихии). Другим характерным признаком дерматомиозита является поражение мышц: боли самопроизвольные, при движении или пальпации. Трудно одеваться, причешиваться, садиться и вставать. Походка становится неуверенной, шаткой. Больные худеют, у них выпадают волосы. Из-за поражения межреберных мышц нарушаются вентиляция легких и глотание (дисфагия). Встречаются клинические формы только с кожными проявлениями (изменения мышц определяются лишь на миографии) или только с признаками полимиозита, но без кожных симптомов.

Кожный зуд без каких-либо морфологических элементов на коже в 5–12% случаев может быть признаком паранеоплазии [10]. Чаще отмечается у больных раком половых органов, желудочно-кишечного тракта, легких [11]. Интенсивный кожный зуд с эритродермией и увеличением периферических лимфатических узлов почти всегда наблюдается при *синдроме Сезари* – эритродермическом варианте Т-клеточной злокачественной лимфомы. Подтверждением диагноза служит нахождение в лимфоцитах не менее 10% клеток Сезари – атипичных гиперхромных Т-хелперов с церебриформными ядрами. *Ходжкинская лимфома* (лимфогранулематоз) протекает с зудом кожи, разрастанием лимфатических узлов (чаще шейных), волнообразной лихорадкой, сильной потливостью. Кроме шейных лимфатических узлов поражаются медиастинальные, забрюшинные и подмышечные. Они увеличи-

Рис. 2. Акрокератоз псориазиформный Базекса.



Рис. 3. Симптом очков при дерматомиозите.



ваются в размерах, становятся плотными, затем спаиваются и образуют бугристые пакеты.

Лентигиноз периорифициальный с полипозом (синдром Пейтца–Егерса–Турена); рис. 4. Синдром включает лентигиноз на коже лица и полипоз кишечника с возможным злокачественным перерождением. Лентигинозные пятна появляются с рождения или в первый год жизни. Располагаются на лице – вокруг носа, глаз, захватывая часть лба и кожу над углами нижней челюсти, но самые многочисленные элементы группируются вокруг рта. В некоторых случаях лентигиноз локализуется только вокруг рта и на губах. Слизистая оболочка полости рта бывает поражена более чем в 1/2 случаев. Пигментные пятна на ней крупнее, чем на коже, неправильной формы, присутствуют на слизистой оболочке щек, десен, иногда на твердом небе. Полипоз кишечника – вторая составляющая синдрома. Полипы многочисленные, размером от булавочной головки до мандарина, круглые, с гладкой поверхностью, склонные к кровоточивости. Избирательно локализуется в тощей и подвздошной кишке, но может быть в прямой и слепой кишке, редко – в двенадцатиперстной кишке, желудке и да-

Рис. 4. Периорифициальный лентигиноз у отца и сына (наблюдение профессора С.С.Арифова).



же в пищеводе. Как казуистика полипы обнаруживались в носовых пазухах, мочевом пузыре, почках и бронхах.

Мигрирующий тромбофлебит Труссо в 30–40% случаев сопутствует раку разной локализации. Имея в основе аллергическую реакцию венозных сосудов на неспецифический антиген, этот вид тромбофлебита может наблюдаться при различных инфекционных процессах, в том числе хроническом тонзиллите и кариесе зубов. Клиническая картина мигрирующего тромбофлебита характеризуется внезапным появлением болезненных узелков по ходу поверхностных вен конечностей. Кожа над ними обычно гиперемирована, может повышаться температура. Узелки появляются сначала на одной конечности, затем вскоре на другой, возникая на различных ее участках.

Гангренозная пиодермия (рис. 5) встречается у людей, страдающих тяжелыми соматическими заболеваниями: язвой желудка, двенадцатиперстной кишки, язвенным колитом, болезнью Крона. В 10–20% случаев сочетается с миеломной болезнью или лейкоемиями. Локализуется преимущественно на нижних конечностях в виде серпигинирующей язвы, окруженной приподнятым валиком с зоной ги-

Рис. 5. Гангренозная пиодермия.



Рис. 6. Буллезный пемфигоид Лёвёра.



Рис. 7. Герпетиформный дерматит Дюринга



перемии вокруг нее. Дно покрыто грануляциями и кровянисто-гнойным отделяемым.

Паранеопластические синдромы, иногда ассоциированные со злокачественными опухолями

Буллезные дерматозы (буллезный пемфигоид Левера, герпетиформный дерматит Дюринга, субкорнеальный пустулез Снеддона–Уилкинсона, эритематозная и эксфолиативная пузырчатка) встречаются в 2–18% случаев у онкологических больных пожилого возраста [2], что делает целесообразным проведение у них онкопоиска.

Буллезный пемфигоид Левера (рис. 6) поражает преимущественно людей старше 60 лет. Высыпания изолированных крупных пузырей на неизменной коже с плотной покрывкой и прозрачным содержимым чаще локализуются на голенях. Незначительный зуд и жжение отмечаются только у части больных. Симптом Никольского отрицательный.

Герпетиформный дерматит Дюринга (рис. 7) отличается истинным полиморфизмом высыпаний в виде мелких везикул, крупных пузырей и уртикароподобных элементов. Высыпания группируются и образуют крупные очаги причудливой формы с фестончатыми четкими границами. Примерно у 10% больных кроме кожи поражаются слизистые оболочки. Характерны сильный зуд и жжение. Симптом Никольского отрицательный.

Субкорнеальный пустулез Снеддона–Уилкинсона (рис. 8) также имеет склонность к герпетиформной группировке, но первичным элементом являются пустулы, а не везикулы или пузыри. Симптом Никольского отрицательный, субъективные ощущения обычно отсутствуют, лишь иногда больные жалуются на незначительный зуд.

Нейрофиброматоз (рис. 9) в 4–10% случаев сочетается со злокачественными опухолями центральной (ЦНС) или

Рис. 8. Субкорнеальный пустулез Снеддона–Уилкинсона.



периферической нервной системы – нейрофибросаркомой, менингиомой и другими неоплазиями ЦНС, а также лейкозами. Дерматоз проявляется светло-коричневыми пятнами («кофе с молоком»), а также мягкими фибромами, нередко на ножке, размерами от 2–3 мм до 3–4 см, возникающими в детском или пубертатном возрасте. Их количество может варьировать от нескольких до нескольких сотен элементов. Преимущественная локализация опухолей – туловище, но они могут находиться во внутренних органах (висцеральные нейрофибромы), периферической нервной системе (неврилемомы) и ЦНС (акустическая неврилемма, менингиома).

Синдром Блума (рис. 10), врожденная эритема с телеангиэктазиями и гипопигментацией, – редкий генетически обусловленный синдром с высокой фоточувствительностью, наследуемый по аутосомно-рецессивному типу. У 4–12% пациентов развиваются злокачественные опухоли, преимущественно исходящие из лимфорегикулярных тканей. Проявляется в грудном возрасте недоразвитием скелета, недостаточной массой тела, малым ростом, низом и гипогенитализмом. На носу и щеках имеются участки эритемы, усеянные телеангиэктазиями, которые в летнее время под влиянием солнечного света становятся более яркими. На открытых участках кожи возможно образование пигментных пятен цвета кофе с молоком и пузырей. При длительном течении процесса становится заметна атрофия кожи пораженных участков. Больные склонны к инфекциям вследствие врожденного иммунодефицита.

Гиперпигментированные пятна на коже, не поддающиеся классификации, у пожилых людей должны вызывать повышенную онкологическую настороженность [12].

Рис. 9. Нейрофиброматоз 1-го типа (болезнь Реклингхаузена).



Рис. 10. Синдром Блума.



Диагностика паранеоплазий дерматологом – лишь один, но чрезвычайно важный для судьбы больного пример, когда врач по кожным признакам может заподозрить или диагностировать заболевание, относящееся к другой медицинской дисциплине. Сроки 5-летней выживаемости больных после установления диагноза онкологического заболевания составляют в среднем примерно 30%. Прогноз при раке пищевода, легкого, желудка или поджелудочной железы значительно хуже, чем при раке молочной или предстательной железы, но в любом случае он зависит от своевременной диагностики. Для этого надо помнить, что так называемые кожные болезни в подавляющем большинстве имеют соматическое представительство, в том числе онкологические заболевания. Особую настороженность должны вызывать случаи одновременного нарушения общего состояния в виде потери массы тела, слабости, снижении аппетита у больных старше 50 лет с семейным онкологическим анамнезом.

Литература/References

1. Кассирский И.А. О врачевании. М.: Медицина, 1970. / Kassirskii I.A. O vrachevanii. M.: Meditsina, 1970. [in Russian]
2. Каламкрян А.А., Мордовцев В.Н., Трофимова Л.Я. Паранеоплазия. В кн.: Клиническая дерматология. Редкие и атипичные дерматозы. Ереван: Айастан, 1989. / Kalamkarian A.A., Mordovtsev V.N., Trofimova L.Ia. Paraneoplaziia. V kn.: Klinicheskaiia dermatologiya. Redkie i atipichnye dermatozy. Erevan: Aiastan, 1989. [in Russian]
3. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH, Burgdorf WHC. Dermatology. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1996.
4. Тишендорф Ф.В. Диагноз по внешним признакам. Атлас-справочник по клинической и дифференциальной диагностике. М.: Медицинская литература, 2008. / Tishendorf F.V. Diagnoz po vnesnim priznakam. Atlas-spravochnik po klinicheskoi i differentsialnoi diagnostike. M.: Meditsinskaia literatura, 2008. [in Russian]
5. Chesler L. Paraneoplasia, cancer development and immunity: what are the connections? Nat Rev Cancer 2014; 14 (7): 447–8.
6. Rongioletti F, Fausti V, Parodi A. Erythema gyratum repens is not obligate disease: a systematic review of the literature and personal experience. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014; 28 (1): 112–5.
7. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR et al. Paraneoplastic pemphigus: an autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. N Engl J Med 1990; 323: 1729–35.
8. Самцов А.В., Белоусова И.Э. Паранеопластическая пузырчатка, индуцированная саркомой из фолликулярных дендритических клеток, возникшей на фоне опухоли Кастлемана. Вестн. дерматологии и венерологии. 2004; 1: 37–9. / Samtsov A.V., Belousova I.E. Paraneoplasticheskaia puzyrchatka, indutsirovannaia sarkomoi iz follikuliarnykh dendriticheskikh kletok, voznikshei na fone opukholi Kastlemena. Vestn. dermatologii i venerologii. 2004; 1: 37–9. [in Russian]
9. Safa G, Darrieux L, Leser – TrOlat Sign without Internal Malignancy. Case Rep Oncol 2011; 4 (1): 175–7.
10. Трапезников Н.Н., Шадыев Х.К. Паранеопластические дерматозы. Ташкент: Медицина, 1986. / Trapeznikov N.N., Shadyev Kh.K. Paraneoplasticheskie dermatozy. Tashkent: Meditsina, 1986. [in Russian]
11. Чистякова И.А., Дзюева Э.И. Герпетиформный дерматит Дюринга: особенности клиники и терапии. Вестн. дерматологии и венерологии. 2000; 2: 28–31. / Chistiakova I.A., Dzueva E.I. Gerpetiformnyi dermatit Diuringa: osobennosti kliniki i terapii. Vestn. dermatologii i venerologii. 2000; 2: 28–31. [in Russian]
12. Каламкрян А.А., Шадыев Х.К. Паранеопластическая гиперпигментация кожи. Вестн. дерматологии и венерологии. 1984; 6: 4–7. / Kalamkarian A.A., Shadyev Kh.K. Paraneoplasticheskaia giperpigmentatsiia kozhi. Vestn. dermatologii i venerologii. 1984; 6: 4–7. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Акимов Всеволод Георгиевич – д-р мед. наук, проф., ГБУЗ МНПЦДК. E-mail: vsevolod_akimov@mail.ru



XIV Научно-практическая конференция ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ В СТАЦИОНАРАХ РА ПРОФИЛАКТИКА, ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖН

Тематическая выставочная экспозиция

31 МАРТА – 1 АПРЕЛЯ 2016 ГОДА
Здание Правительства Москвы (ул. Новый Арб)

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе XIV Научно-практической конференции «Внутрибольничные инфекции в стационарах различного профиля, профилактика, лечение осложнений», которая проводится 31 марта – 1 апреля 2016 года, в Здании П

Конференция проводится в рамках направления «Внедрение новых медицинских технологий и профилактика заболеваний в практическое здравоохранение города

Цель конференции: Повышение профессионального уровня и квалификации врачей противозидемическим (профилактическим) мероприятиям в части контроля за инфекцией на всех уровнях; Повышение качества оказываемых услуг ЛПУ; Внедрение новых технологий в здравоохранение, обмен опытом, достижениями, результатами; Эффективное использование диагностических возможностей; Улучшение качества жизни пациента; Повышение квалификации врачей-эпидемиологов.

Основные направления: Диагностика, лечение и профилактика ИСМП; Эпидемиологическая профилактика ИСМП; Внедрение современных достижений дезинфектологии в части дезинфекции и стерилизации воздушной среды; Безопасность медицинских изделий, дезинфицирующих препаратов и ответственность медицинской организации и производителя; Защита медицинского персонала; Организация биологической безопасности при обращении с медицинскими отходами; Обеспечение биологической безопасности при введении этой технологии в медицинскую практику; Экономические аспекты в проблеме ИСМП; Проблемные вопросы гигиены рук; Асептика в медицинских учреждениях; Современные методы лабораторной диагностики инфекционных заболеваний; Актуальные вопросы эпидемиологии, профилактики нозологических форм инфекционных заболеваний.

Организатор:

- Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

Приглашаем Вас принять участие в работе конференции

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»:
127055, Москва, ул. Суцеская, д. 25, корп. 1
Т/ф: 8 (495) 797-62-92, 8 (499) 750-07-27 (многоканальные)
E-mail: info@imfd.ru, Сайт: www.imfd.ru



Взаимосвязь гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и интерстициального поражения легких при системной склеродермии

А.В.Сосновская[✉], В.В.Фомин, М.В.Лебедева, Е.Н.Попова, Н.А.Мухин

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

Системная склеродермия – это системное аутоиммунное заболевание соединительной ткани с поражением кожи и вовлечением различных органов. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является частым клиническим проявлением системной склеродермии, так же как и интерстициальное поражение легких, одна из ведущих причин смертности при системной склеродермии. Во многих исследованиях изучалось возможное влияние ГЭРБ на прогрессирование поражения легких в результате микроаспирации желудочного содержимого, ведущей к развитию воспаления и последующего фиброза. Цель этого обзора – описать данные о возможной взаимосвязи между ГЭРБ и интерстициальным поражением легких и подчеркнуть необходимость ранней диагностики и начала лечения с целью замедления прогрессирования интерстициального поражения легких при системной склеродермии.

Ключевые слова: системная склеродермия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, интерстициальное поражение легких.

[✉]antonina.sosnovskaya@live.de

Для цитирования: Сосновская А.В., Фомин В.В., Лебедева М.В. и др. Взаимосвязь гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и интерстициального поражения легких при системной склеродермии. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 73–76.

The association between gastroesophageal reflux disease and interstitial lung fibrosis in systemic sclerosis

A.V.Sosnovskaya[✉], V.V.Fomin, M.V.Lebedeva, E.N.Popova, N.A.Muhin

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

Systemic sclerosis (SSc) is a rare autoimmune connective tissue disease characterized by thickening of the skin and multiple organ involvement. Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a common disease manifestation of SSc, as well as interstitial lung disease (ILD), the latter is the main cause of SSc related mortality. Several studies broached the issue of a potential association of GERD with SSc-ILD and indicated that microaspiration of gastric acid may cause inflammation consecutively leading to lung fibrosis. The aim of this review is to recapitulate current evidence for a link between GERD and ILD in SSc patients and emphasize the necessity of early diagnosis and treatment in order to hopefully slow down the progression of mortality driving SSc-ILD.

Key words: systemic sclerosis, gastroesophageal reflux disease, interstitial lung disease.

[✉]antonina.sosnovskaya@live.de

For citation: Sosnovskaya A.V., Fomin V.V., Lebedeva M.V. et al. The association between gastroesophageal reflux disease and interstitial lung fibrosis in systemic sclerosis. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 73–76.

Введение

Системная склеродермия (ССД), или прогрессирующий системный склероз, – это системное аутоиммунное заболевание соединительной ткани с разнообразными клиническими проявлениями, высокими риском развития осложнений и смертностью [1].

В основе патогенеза ССД лежит развитие воспаления, фиброза и генерализованной васкулопатии, что обуславливает многообразие клинических проявлений, в частности склеродермический почечный криз, легочную артериальную гипертензию, дигитальные язвы, диффузный фиброз кожи и внутренних органов с преимущественным поражением легких и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Заболевание чаще развивается у женщин в возрасте 30–50 лет. Частота смертности при ССД несмотря на некоторую тенденцию к снижению по-прежнему остается высокой. В последнее время на первое место в причине смертности, по данным Steen и соавт., вышли легочные осложнения. Одной из наиболее частых причин заболеваемости и смертности при системном склерозе остается интерстициальное поражение легких.

Во многих зарубежных работах проводятся исследования, направленные на оценку вклада длительной аспирации содержимого желудка в развитие легочного фиброза и прогрессирование интерстициальной болезни легких (ИБЛ) при ССД. У пациентов с ССД и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) отмечается более тяжелое прогрессирующее поражение легких по сравнению с пациентами с ССД без ГЭРБ. В связи с этим представляет интерес изучение возможности предотвращения развития легочного фиброза у пациентов с ССД путем своевременной диагностики и раннего начала адекватной терапии ГЭРБ, что позволит снизить заболеваемость и смертность у пациентов с ССД.

Современная диагностика и факторы прогрессирования поражения легких при ССД

Наиболее частым поражением легких при ССД является ИБЛ, выявляемая, по данным разных авторов, в 25–70% случаев заболевания. При этом у 91% пациентов отмечается также снижение диффузионной способности легких для оксида углерода (DL_{CO}) [2]. Клинические проявления ИБЛ при ССД в большинстве случаев неспецифичны, отмечаются нарастание одышки, кашель с отделением большого количества слизисто-гнойной мокроты, обусловленной рецидивирующей бронхолегочной инфекцией. Аускультативно выслушиваются хрипы, крепитация, шум трения плевры. Для ИБЛ при ССД характерно быстрое развитие легочной гипертензии, первые признаки которой могут проявляться даже при незначительных изменениях в интерстиции легких [2].

В ходе рентгенологического исследования при ИБЛ, связанной с ССД, выявляются двусторонние симметричные затемнения, при быстро прогрессирующем варианте течения заболевания отмечается появление симптома «сотового легкого» и бронхоэктазов. Однако рентгенологическое исследование не является достаточно чувствительным методом и не позволяет исключить наличие легочного фиброза у пациентов с ИБЛ при ССД. Так, при рентгенографии легких ИБЛ выявляется только у 37% пациентов с ССД, тогда как при компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) – у 97% [45].

В настоящее время «золотым стандартом» диагностики поражения легких при системном склерозе считается КТВР. Данное исследование необходимо для более детальной характеристики поражения легких, выявления ранних признаков поражения легких и исключения поражения других органов, в частности легочной гипертензии, поражения пищевода, а также оценки эффективности проводи-

мой терапии и прогноза заболевания. Интерстициальное поражение легких встречалось с одинаковой частотой при разных формах ССД, что обуславливает необходимость проведения КТВР у всех пациентов с ССД в максимально ранние сроки независимо от клинической формы [3].

Другим важным методом диагностики ИБЛ при ССД являются функциональные легочные тесты. Наиболее чувствительным диагностическим тестом при ИБЛ, связанной с ССД, является измерение DL_{CO} , снижение которой указывает на нарушение функций аэрогематического барьера [2]. Для диагностики и уточнения активности заболевания применяют также исследование бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). По данным Strange и соавт., признаки воспаления в БАЛ (нейтрофилия, эозинофилия) ассоциируются с ухудшением функции легких, снижением DL_{CO} и форсированной жизненной емкости легких. На основании данных трех ретроспективных исследований (B.White и соавт., 2000; D.Bouros и соавт., 2002; N.Goh и соавт., 2007) был сделан вывод, что гранулоцитоз БАЛ ассоциировался с увеличенным риском смертности у пациентов с ИБЛ при ССД [9, 19]. Для уточнения характера и активности патологического процесса также может использоваться открытая биопсия легкого.

К факторам риска интерстициального поражения легких тяжелой формы относят диффузную форму склеродермии, наличие антител к топоизомеразе-1 (Scl-70). Также риск развития рака легкого у пациентов с ССД в 3–5 раз выше по сравнению с аналогичными возрастными группами в популяции [1].

Основные признаки поражения пищевода при ССД

Поражение ЖКТ у пациентов с ССД, по данным литературы, отмечается у 90% пациентов. Возможно поражение всех отделов пищеварительного тракта, но наиболее характерно поражение пищевода с нарушением моторики и развитием дисфункции. К наиболее частым последствиям дисфункции пищевода при ССД относят развитие ГЭРБ.

Имеются данные о том, что поражение пищевода является ранним и часто бессимптомно протекающим проявлением ССД. В связи с этим необходимо максимально раннее выявление признаков вовлечения пищевода у пациентов с ССД и раннее начало терапии. В настоящее время имеется ряд методов, использующихся для выявления поражения пищевода. В частности, расширение пищевода, характерное для поражения при ССД, может быть выявлено при проведении КТВР. К признакам поражения пищевода по КТВР относят расширение пищевода с заполнением газом, жидкостью, остатками пищи (см. рисунок). Наличие данных изменений является важным дифференциально-диагностическим признаком, позволяющим также отличить поражение пищевода, ассоциированное с заболеванием соединительной ткани, от поражения пищевода другой этиологии. Имеются данные о том, что бессимптомное расширение пищевода и нарушение моторики отмечаются у 80% пациентов с ССД [32], в связи с чем поражение пищевода у больных ССД часто не диагностируется и пациенты не получают соответствующего лечения.

Одним из важных методов диагностики гастроэзофагеальных нарушений является эзофагогастродуоденоскопия, преимуществом которой является возможность непосредственной визуализации слизистой оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки и взятия биопсии. При данном методе исследования можно оценить наличие эзофагита и пищевода Барретта. Одним из наиболее информативных методов диагностики ГЭРБ, особенно нерезивной рефлюксной болезни, является суточная рН-метрия пищевода. По данным этого метода можно судить о частоте, продолжительности и выраженности рефлюкса. Чувствительность метода составляет 88–95%. Ос-

Расширение пищевода по данным КТ.



новые методы исследования пищевода и легких при ССД представлены в таблице.

Влияние ГЭРБ на прогрессирование поражения легких при ССД

Большую практическую значимость для улучшения диагностики и развития эффективных стратегий лечения могут иметь данные зарубежной литературы о том, что аспирация желудочного содержимого в легкие может способствовать развитию и прогрессированию легочного фиброза при ИБЛ, ассоциированной с ССД [2, 12, 34, 44].

В частности, по данным Salaffi и соавт., заброс содержимого желудка в дыхательные пути усугубляет легочное поражение и способствует персистенции бронхолегочной инфекции. Нарушение моторики пищевода и снижение иммунитета также способствуют росту анаэробной и грибковой флоры, что увеличивает риск образования абсцессов и развития пневмониегенных септических осложнений.

В другом исследовании I.Marie и соавт. оценивалась взаимосвязь нарушения моторики пищевода и ИБЛ у пациентов с системным склерозом на основании данных функциональных легочных тестов и КТВР в течение 2 лет [34]. В исследовании данные функциональных легочных тестов и КТВР сравнивались у 43 пациентов с ССД, разделенных на 3 группы: с выраженным нарушением моторики пищевода (отсутствие перистальтики, снижение давления нижнего сфинктера пищевода), с умеренным нарушением функции пищевода (гипокинезия пищевода) и без нарушения моторики пищевода по данным эзофагоманометрии. В ходе исследования было выявлено, что у пациентов с выраженным нарушением моторики пищевода по сравнению с группами пациентов с умеренным и без нарушения моторики пищевода значительно снижена медиана DL_{CO} (68, 94 и 104% соответственно) и увеличена частота обнаружения признаков ИБЛ по КТВР (57, 27 и 18%). Спустя 2 года у пациентов с ССД с нарушением моторики пищевода отмечается более быстрое снижение медианы DL_{CO} по сравнению с пациентами без нарушения моторики пищевода (16 и 11%) и большая частота наличия признаков ИБЛ по КТВР (70 и 25%). На основании полученных данных был сделан вывод, что гастроэзофагеальный рефлюкс может быть одним из факторов, имеющих значение в патогенезе развития ИБЛ при ССД, и высказано предположение, что у пациентов с ССД с выраженным нарушением моторики пищевода необходимо проведение дополнительных исследований возможного интерстициального поражения легких.

Основные методы исследования пищевода и легких у пациентов с ССД

Исследуемый орган	Вид поражения	Метод обследования
Легкие	Интерстициальный фиброз	Рентгенография, КТВР, функциональные легочные тесты, DL _{CO} , функция внешнего дыхания, сцинтиграфия легких
	Легочная гипертензия	Катетеризация правых отделов сердца, доплер-эхокардиография, электрокардиография, рентгенография, DL _{CO}
Пищевод	Гастроэзофагеальный рефлюкс	Эндоскопия, pH-метрия
	Гипотония	Манометрия, рентгенография
	Стриктуры	Рентгенография, эндоскопия

Также обсуждался вопрос влияния ранней адекватной терапии ГЭРБ на прогноз ИБЛ при ССД [34].

Сходные данные были получены и в другом исследовании E.Savarino и соавт., в котором была доказана роль ГЭРБ в патогенезе интерстициального поражения легких у пациентов с системным склерозом. Целью исследования было описание ГЭРБ у пациентов с системным склерозом с интерстициальным поражением легких и без него. Пациентам с системным склерозом выполнялась КТВР и суточная pH-метрия пищевода при лечении ингибиторами протонной помпы. Наличие фиброза легких оценивалось по шкале признаков КТВР. Оценка рефлюкса включала в себя подсчет эпизодов кислотных и не кислотных рефлюксов, оценку проксимальной миграции содержимого желудка, распространение кислоты на дистальный отдел пищевода. На основании полученных данных авторы делают заключение, что у пациентов с ССД с большим объемом легочного фиброза ГЭРБ выражена сильнее, у таких пациентов чаще возникают эпизоды рефлюксов и больше частота высоких рефлюксов, достигающих проксимального отдела пищевода, по сравнению с пациентами с умеренно выраженной ГЭРБ, у которых объем поражения легких был меньше [44].

В еще одном проспективном исследовании R.de Souza и соавт. описывается развитие центрлобулярного фиброза у пациентов с ИБЛ при ССД, возникшего, вероятно, в результате заброса содержимого желудка в легкие. В ходе данного исследования было проведено 28 открытых биопсий легкого у пациентов с ССД с подтвержденным по КТВР легочным фиброзом [12]. Для подтверждения теории о влиянии гастроэзофагеального рефлюкса на развитие легочного фиброза пациенты с изолированным центрлобулярным легочным поражением в течение 12 мес получали терапию высокими дозами ингибиторов протонной помпы и прокинетиками в отличие от пациентов с неспецифической интерстициальной пневмонией, которым ежемесячно вводили циклофосфамид. Через год от начала лечения были получены неожиданные данные об одинаковом стабильном улучшении функции легких в обеих группах, что свидетельствует о положительном влиянии на функцию легких терапии ГЭРБ.

В исследовании Nora и соавт. на основании опросника SSс GIT 1.0 оценивались 7 параметров: рефлюкс, вздутие живота, запоры, боль, диарея, эмоциональное состояние и функциональная активность. В исследовании были собраны результаты опросов 402 пациентов (357 женщин, средний возраст 55 лет), из которых 69% – с лимитированной формой ССД, 30% – с диффузной формой ССД. Длительность заболевания – 11 лет. По данным опросника, у большинства пациентов отмечались симптомы поражения ЖКТ: у 79% – симптомы поражения нижнего пищеварительного тракта, у 94% – симптомы поражения верхнего пищеварительного тракта, у 3% симптомов поражения ЖКТ не отмечалось и у 10% выявлялись ежедневные симптомы поражения ЖКТ. По результатам исследования отмечалась корреляция между наличием диареи и легочным фиброзом ($r=0,134$, $p=0,0068$). Связи между другими симптомами поражения ЖКТ и легочным фиброзом выявлено

не было. Однако в ходе исследования было отмечено, что пациенты с легочным фиброзом чаще получают препараты, подавляющие секрецию соляной кислоты, чем пациенты без легочного фиброза (78 и 66% соответственно; $p=0,01$). Было высказано предположение, что лечение легочного фиброза оказывает протективное действие на вовлечение пищевода при ССД. Однако при анализе данных связи между получаемыми пациентами препаратами, в том числе иммуносупрессантами, и симптомами поражения ЖКТ выявлено не было. Также в отличие от данных предыдущих исследований не было выявлено более выраженных симптомов рефлюксной болезни у пациентов с легочным фиброзом [38]. Возможно, полученные результаты связаны с тем, что пациенты с легочным фиброзом получали более агрессивную терапию рефлюксной болезни. Это предположение подтверждают данные о том, что многие из пациентов с легочным фиброзом, участвующих в исследовании, получали препараты, подавляющие секрецию соляной кислоты. Однако, несмотря на значимый интерес и практическую значимость исследования при помощи опросников, необходимо принимать во внимание также ограничения, с которыми столкнулись авторы данного вида исследования. А именно, отсутствие объективных методов подтверждения не позволяло оценить активность и тяжесть заболевания. Кроме того, поражение пищевода при ССД часто протекает бессимптомно, что диктует необходимость использования у таких пациентов объективных методов обследования.

К настоящему времени данные о прогностическом значении ГЭРБ в развитии и прогрессировании легочного фиброза противоречивы.

По данным одних исследований, был сделан вывод о том, что ГЭРБ может вызывать развитие интерстициального поражения легких и ухудшать течение легочного фиброза [12, 34, 44]. По данным других авторов, вовлечение пищевода при системном склерозе не является прогностически неблагоприятным фактором прогрессирования ИБЛ при ССД [18, 38]. Для уточнения имеющихся данных и выработки эффективных стратегий диагностики и лечения ИБЛ при ССД и поражения пищевода при ССД необходимо проведение дополнительных исследований.

Заключение

Доказано, что всем пациентам с ССД независимо от ее клинической формы необходимо проводить углубленное обследование с использованием КТВР в максимально ранние сроки с целью раннего выявления и лечения ИБЛ [3]. Также подтверждена значимость своевременной диагностики и лечения поражения пищевода у пациентов с ИБЛ при ССД для предотвращения развития таких серьезных осложнений, как хронический рефлюкс, аспирационная пневмония, пневмониегенные септические осложнения, пищевод Барретта, стриктуры и опухоли пищевода. Выявлено, что бессимптомное течение поражения пищевода у пациентов с ИБЛ при ССД часто остается нераспознанным в течение длительного времени и, вероятно, может способствовать развитию и прогрессированию легочного фиброза у таких пациентов. В связи с этим обсуждается

вопрос о необходимости включения основных методов, используемых для выявления гастроэзофагеального рефлюкса, в том числе эндоскопического исследования, суточной рН-метрии, манометрии пищевода, в план обследования пациентов с поражением легких при ССД. В то же время вопрос о возможности предотвращения развития поражения легких или снижения прогрессирования легочного фиброза у пациентов с ССД при своевременном начале адекватной терапии ГЭРБ остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Литература/References

1. Ревматология: национальное руководство. Под ред. Е.Л.Насонова, В.А.Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. / *Revmatologiya: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. E.L.Nasonova, V.A.Nasonovoi. M.: GEOTAR-Media, 2010. [in Russian]*
2. Коган Е.А., Корнев Б.М., Попова Е.Н. и др. Интерстициальные болезни легких. М.: Литтерра, 2007; с. 186–91. / *Kogan E.A., Korenev B.M., Popova E.N. i dr. Interstitial'nye bolezni legkikh. M.: Litterra, 2007; s. 186–91. [in Russian]*
3. Анянueva Л.П., Теплова Л.В., Лесняк В.Н. и др. Клиническая оценка проявлений интерстициального поражения легких при системной склеродермии по данным компьютерной томографии высокого разрешения. Науч.-практ. ревматология. 2011; 2: 30–9. / *Anan'eva L.P., Teplova L.V., Lesniak V.N. i dr. Klinicheskaya otsenka proiavlennii interstitial'nogo porazheniia legkikh pri sistemoi sklerodermii po dannym komp'iuternoi tomografii vysokogo razresheniia. Nauch.-prakt. revmatologiya. 2011; 2: 30–9. [in Russian]*
4. Гусева Н.Г. Системная склеродермия: клиника, диагностика, лечение. Рос. журн. кожных и венерических болезней. 2002; 4: 5–15. / *Guseva N.G. Sistemnaia sklerodermiia: klinika, diagnostika, lechenie. Ros. zhurn. kozhnykh i venericheskikh boleznei. 2002; 4: 5–15. [in Russian]*
5. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология. М.: Медицина, 1989; с. 175–93. / *Nasonova V.A., Astapenko M.G. Klinicheskaya revmatologiya. M.: Meditsina, 1989; s. 175–93. [in Russian]*
6. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации. Пульмонология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; с. 1–37. / *Chuchalin A.G. Klinicheskie rekomendatsii. Pul'monologiya. M.: GEOTAR-Media, 2007; s. 1–37. [in Russian]*
7. Гриппи М.А. Патология легких. М.: Бино, 2005; с. 130–41. / *Grippi M.A. Patofiziologiya legkikh. M.: Binom, 2005; s. 130–41. [in Russian]*
8. Bassotti G, Battaglia E, Debernardi V et al. Esophageal dysfunction in scleroderma: relationship with disease subsets. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 2252–9.
9. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165 (12): 1581–6.
10. Christmann RB, Wells AU, Capelozzi VL, Silver RM. Gastroesophageal reflux incites interstitial lung disease in systemic sclerosis: clinical, radiologic, histopathologic, and treatment evidence.
11. Clements P, Goldin J, Kleerup E et al. Regional differences in bronchoalveolar lavage and thoracic high-resolution computed tomography results in dyspno patients with systemic sclerosis. *Arthr Rheum* 2004; 50: 1909–17.
12. De Souza RB, Borges CT, Capelozzi VL et al. Centrilobular fibrosis: an underrecognized pattern in systemic sclerosis. *Respiration* 2009; 77 (4): 389–97.
13. Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM et al. CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Radiology* 2004; 232 (2): 560–7.
14. Downing TE, Sporn TA, Bollinger RR et al. Pulmonary histopathology in an experimental model of chronic aspiration is independent of acidity. *Exp Biol Med* (Maywood) 2008; 1202–12.
15. Ebert EC. Esophageal disease in scleroderma. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 769–75.
16. Ebert EC. Gastric and enteric involvement in progressive systemic sclerosis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 5–12.
17. Geirsson AJ, Wollheim FA, Akesson A. Disease severity of 100 patients with systemic sclerosis over a period of 14 years: using a modified Medsger scale. *Ann Rheum Dis* 2001; 60 (12): 1117–22.
18. Gilson M, Zerkak D, Wipff J et al. Prognostic factors for lung function in systemic sclerosis: prospective study of 105 cases. *Eur Respir J* 2010; 35 (1): 112–7.
19. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177 (11): 1248–54.
20. Goldin JG, Lynch DA, Strollo DC et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest* 2008; 134 (2): 358–67.
21. Greenwald GI, Tashkin DP, Gong H et al. Longitudinal changes in lung function and respiratory symptoms in progressive systemic sclerosis. Prospective study. *Am J Med* 1987; 83 (1): 83–92.
22. Guttadauria M, Ellman H, Emmanuel G et al. Pulmonary function in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 1071–9.
23. Harrison NK, Myers AR, Corrin B et al. Structural features of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144 (3 Pt 1): 706–13.
24. Highland KB, Silver RM. Clinical aspects of lung involvement: lessons from idiopathic pulmonary fibrosis and the scleroderma lung study. *Curr Rheumatol* 2005; 7 (2): 135–41.
25. Ioannidis JP, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med* 2005; 118: 2–10.
26. Jaffin BW, Chang P, Spiera H. Fecal incontinence in scleroderma. Clinical features, anorectal manometric findings, and their therapeutic implications. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 513–7.
27. Kaloudi O, Miniati I, Alari S. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Intern Emerg Med* 2007; 2 (4): 250–5.
28. Kay I, Jorgensen T, Jensen KH. The epidemiology of irritable bowel syndrome in a random population: prevalence, incidence, natural history and risk factors. *J Intern Med* 1994; 236: 23–30.
29. Khanna D, Clements PJ, Furst DE, Tashkin DP. Current concepts in disease-modifying therapy for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: lessons from clinical trials. *Curr Rheumatol Rep* 2009; 11: 111–9.
30. Khanna D, Hays RD, Park GS et al. Development of a preliminary scleroderma gastrointestinal tract 1.0 Quality of Life Instrument. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1280–6.
31. Kim DS, Yoo B, Lee JS et al. The major histopathologic pattern of pulmonary fibrosis in scleroderma is nonspecific interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis* 2002; 19 (2): 121–7.
32. Lahcene M, Oumnia N, Matougui N et al. Esophageal dysmotility is scleroderma: a prospective study of 183 cases. *Gastroenterol Clin Biol* 2009; 33: 466–9.
33. Marcisz C, Kucharz EJ, Brzezinska-Wcislo I et al. Pulmonary functional abnormalities in asymptomatic patients with systemic sclerosis. *Eur J Intern Med* 2003; 14 (3): 162–5.
34. Marie I, Dominique S, Levesque H et al. Esophageal involvement and pulmonary manifestations in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001; 45: 346–54.
35. McNearney TA, Reveille JD, Fischbach M et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: associations with genetic, serologic, sociodemographic, and behavioral factors. *Arthr Rheum* 2007; 57 (2): 318–26.
36. Morgan C, Knight C, Lunt M et al. Predictors of end stage lung disease in a cohort of patients with scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 (2): 146–50.
37. Nishimagi E, Tochimoto A, Kawaguchi Y et al. Characteristics of patients with early systemic sclerosis and severe gastrointestinal tract involvement. *J Rheumatol* 2007; 34: 2050–5.
38. Nora M, Thoua et al. Assessment of gastrointestinal symptoms in patients with systemic sclerosis in a UK tertiary referral centre. *Rheumatology (Oxford)* 2010.
39. Parra ER, Otani LH, de Carvalho EF et al. Systemic sclerosis and idiopathic interstitial pneumonia: histomorphometric differences in lung biopsies. *J Bras Pneumol* 2009; 35 (6): 529–40.
40. Peters-Golden M, Wise RA, Schneider P et al. Clinical and demographic predictors of loss of pulmonary function in systemic sclerosis. *Medicine Baltimore* 1984; 63 (4): 221–31.
41. Remy-Jardin M, Remy J, Wallaert B. Pulmonary involvement in progressive systemic sclerosis sequential evaluation with CT, pulmonary tests and broncho-alveolar lavage. *Radiology* 1993; 188: 499–506.
42. Ruangtutipopon S, Kasitanon N, Louthrenoo W et al. Causes of death and poor survival prognostic factors in Thai patients with systemic sclerosis. *J Med Assoc Thai* 2002; 85 (11): 1204–9.
43. Sallam H, McNearney TA, Chen JD. Systematic review: pathophysiology and management of gastrointestinal dysmotility in systemic sclerosis (scleroderma). *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 691–712.
44. Savarino E, Bazzica M, Zentilin P et al. Gastroesophageal reflux and pulmonary fibrosis in scleroderma: a study using pH-impedance monitoring. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 408–13.
45. Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W et al. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. *Radiology* 1990; 176 (3): 755–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сосновская Антонина Владимировна – аспирант каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова.

E-mail: antonina.sosnovskaya@live.de

Фомин Виктор Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического фак-та, проректор по лечебной работе ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: fomin.vic@mail.ru

Лебедева Марина Валерьевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова.

E-mail: marinaamca@mail.ru

Попова Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова.

E-mail: ela12@yandex.ru

Мухин Николай Алексеевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического фак-та, дир. НОЦК здоровьесберегающих технологий ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: mukhin-nephro@yandex.ru

