

CONSILIUM MEDICUM

Том 18, №12, 2016

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА PREVENTIVE MEDICINE

Обзор Европейских рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике

Некомпактный миокард левого желудочка

Молекулярно-генетическая диагностика предрасположенности к развитию ИБС

Стресс-преодолевающее поведение у лиц с малыми аномалиями сердца

Роль антиаритмической терапии в раннем послеоперационном периоде изоляции устья легочных вен

Медико-педагогическая системная реабилитация больных с афазией

Коморбидность и полипрагмазия

Гипокапния и гиперкапния

Основные принципы терапевтического обучения больных сахарным диабетом

Бактериальный (септический) артрит и инфекция протезированного сустава

Внелегочный туберкулез и ВИЧ-инфекция

CONSIPIUM MEDICUM

2016 г., Том 18, №12
2016, VOL 18, NO. 12

Главный редактор номера:

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор С.А. Бойцов
Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD

Главный редактор журнала: БА. Филимонов

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) Рег. номер: ПИ №ФС77-63969.

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.hmpm.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. 2016 г.

Научное производственно-практическое издание для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск

и распространение данного производственно-практического издания допускается 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@hmpm.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



MEDIAMEDICA

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)

Захарова И.Н.,

профессор, д.м.н. (Москва)

Irina N. Zakharova,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Маев И.В.,

академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Igor V. Maev,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Поддубная И.В.,

академик 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.,

академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Irina E. Chazova,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шестакова М.В.,

академик 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)

Шербаков 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)
Avgust M. Garin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Румянцев А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr G. Rumiantsev, 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)
Aleksai 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)

Бойцов С.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Sergey A. Boytsov, 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. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksai 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)

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris M. Blokhin, 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)

Диас Х.А., профессор, д.м.н. (Порто)
Jorge Amil Dias, MD (Porto, Portugal)

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)
Yurii F. Isakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Никитина И.Л., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Irina L.Nikitina, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Плудовский П., профессор, д.м.н. (Варшава)
Pludowski Pawel, MD, PhD (Warsaw, Poland)

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

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

Савино Ф., профессор, д.м.н. (Турин, Италия)
Francesco Savino, MD, PhD (Torino, Italy)

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

Таранушенко Т.Е., профессор, д.м.н. (Красноярск)
Tatyana E. Taranushenko, MD, PhD (Krasnoyarsk, 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)

Шуматова Т.А., профессор, д.м.н. (Владивосток)
Tatyana A. Shumatova, MD, PhD (Vladivostok, 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. Vazel, 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)

Алиев 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)

Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

Пушкарь Д.Ю., чл.-кор. РАН, 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., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

Содержание

КАРДИОЛОГИЯ

Обзор Европейских рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике
Д.В.Небиеридзе, С.А.Бойцов 8

Опрос родственников внезапно умерших лиц трудоспособного возраста по данным регистра ГЕРМИНА
Р.М.Линчак, А.М.Недбайкин, Е.В.Семенцова, И.А.Юсова, В.В.Струкова, А.Н.Кузовлев 13

Некомпактный миокард левого желудочка: вторичная профилактика тромбоэмболических осложнений
Р.П.Мясников, О.В.Куликова, М.С.Харлап, С.Н.Корецкий, Е.Ю.Андреев, Е.А.Мершина, В.Е.Синицын, С.А.Бойцов 17

Молекулярно-генетическая диагностика предрасположенности к развитию ишемической болезни сердца: современное состояние проблемы
А.Н.Мешков, Н.В.Щербакова 22

Результаты апробации автоматизированной системы для проведения диспансеризации и профилактических медицинских осмотров
В.А.Егоров, Л.Ю.Дроздова, А.М.Калинина 27

Антигипертензивная и вазопротективная эффективность фиксированных комбинаций амлодипин/лизиноприл и бисопролол/гидрохлоротиазид
О.Д.Остроумова, А.И.Кочетков 31

Стресс-преодолевающее поведение у лиц с малыми аномалиями сердца: существуют ли половые различия?
А.И.Кодочигова, Е.С.Оленко, В.Ф.Киричук, М.М.Курако 40

Клиническая фармакология торасемида: особенности фармакокинетики и фармакогенетики
М.В.Леонова, Э.Э.Алимова, Ю.Н.Еремина 44

Эффективность антиаритмической терапии в раннем послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен для лечения пароксизмальной формы фибрилляции предсердий
А.В.Тарасов, К.В.Давтян, О.Н.Миллер, В.С.Шатахян 49

Значение биологически активных добавок к пище в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний
А.В.Погожева 55

НЕВРОЛОГИЯ

Медико-педагогическая системная реабилитация больных с афазией по инновационным методикам восстановления
М.М.Щербакова, С.В.Котов 62

Повышение эффективности ноотропной терапии
О.А.Шавловская 68

Коморбидность и полипрагмазия: фокус на цитопротекцию
В.Н.Шишкова 73

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Особенности фармакологического действия и применения дипиридамола в профилактике и лечении вирусных инфекций
Е.Н.Карева 80

Нарушение обмена углекислого газа: особенности патогенеза и диагностики
В.А.Штабницкий 88

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Противоречивые аспекты современных представлений о проблеме хронического тонзиллита
С.Я.Косяков, И.Б.Анготоева, Д.П.Поляков, А.А.Мулдашева 92

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Болезнь Крона: современные аспекты антицитокиновой терапии
В.А.Ахмедов, И.Н.Орлов, О.В.Гаус 96

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Основные принципы терапевтического обучения больных сахарным диабетом (клиническая лекция)
Ю.А.Редькин 100

Современные подходы к определению, диагностике и классификации диабетической полинейропатии. Патогенетические аспекты лечения
И.В.Гурьева, Ю.С.Онучина 103

РЕВМАТОЛОГИЯ

Бактериальный (септический) артрит и инфекция протезированного сустава
Б.С.Белов, С.А.Макаров, Е.И.Бялик 110

Панникулиты в ревматологической практике
Б.С.Белов, О.Н.Егорова, Н.М.Савушкина, Ю.А.Карпова, С.Г.Раденска-Лоповок 117

ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Внегочный туберкулез и ВИЧ-инфекция
Е.В.Кульчавеня, И.И.Жукова 123

ПРЕСС-РЕЛИЗ

Конгресс Европейского общества кардиологов (ESC), 2016 127

Contents

CARDIOLOGY

Review of European guidelines on the prevention of cardiovascular diseases in clinical practice D.V.Nebieridze, S.A.Boytsov	8
The questionnaire for the relatives of unexpectedly dead people of the working age according to the GERMINA register R.M.Linchak, A.M.Nedbaykin, E.V.Sementsova, I.A.Yusova, V.V.Strukova, A.N.Kuzovlev	13
Non-compact myocardium of the left ventricle: secondary prevention of thromboembolic complications R.P.Myasnikov, O.V.Kulikova, M.S.Kharlap, S.N.Koretskiy, E.Yu.Andreenko, E.A.Mershina, V.E.Sinitsyn, S.A.Boytsov	17
Molecular genetic diagnosis of predisposition to the development of coronary heart disease: modern state of the problem A.N.Meshkov, N.V.Shcherbakova	22
Results of testing of an automated system for clinical examination and preventive medical examinations V.A.Egorov, L.Yu.Drozdova, A.M.Kalinina	27
Antihypertensive and target-organ protective effects of fixed-dose combinations of amlodipine/lisinopril and bisoprolol/hydrochlorothiazide O.D.Ostroumova, A.I.Kochetkov	31
Stress-overcoming behaviour in patients with minor heart anomalies: is there an influence of sex? A.I.Kodochigova, E.S.Olenko, V.F.Kirichuk, M.M.Kurako	40
Torsemide clinical pharmacology: pharmacokinetics and pharmacogenetics M.V.Leonova, E.E.Alimova, Yu.N.Eremina	44
The efficacy of antiarrhythmic therapy in the early postoperative period of catheter isolation of the mouths of the pulmonary veins for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation A.V.Tarasov, K.V.Davtyan, O.N.Miller, V.S.Shatakhtsyan	49
The value of dietary supplements in the prevention of cardiovascular disease A.V.Pogozheva	55
NEUROLOGY	
Medico-pedagogical system rehabilitation of patients with aphasia by innovative techniques of restoration M.M.Scherbakova, S.V.Kotov	62
Improving the efficiency of nootropic therapy O.A.Shavlovskaya	68
Comorbidity and polypharmacy: focus on cytoprotection V.N.Shishkova	73
PULMONOLOGY	
Features of the pharmacological actions and the use of dipyridamole in the prevention and treatment of viral infections E.N.Kareva	80
Carbon dioxide exchange violation: features of the pathogenesis and diagnosis V.A.Shtabniitskiy	88
OTORHINOLARYNGOLOGY	
Controversial aspects of modern ideas about the problem of chronic tonsillitis S.Ya.Kosyakov, I.B.Angotoeva, D.P.Polyakov, A.A.Muldasheva	92
GASTROENTEROLOGY	
Crohn's disease: modern aspects of anticytokine therapy V.A.Akhmedov, I.N.Orlov, O.V.Gaus	96
ENDOCRINOLOGY	
Basic principles of therapeutic education of diabetic patients (clinical lecture) Yu.A.Redkin	100
Modern approaches to the definition, classification and diagnosis of diabetic polyneuropathy. Pathogenetic aspects of treatment I.V.Guriva, Yu.S.Onuchina	103
RHEUMATOLOGY	
Bacterial (septic) arthritis and prosthetic joint infection B.S.Belov, S.A.Makarov, E.I.Bialik	110
Panniculitis in rheumatological practice B.S.Belov, O.N.Egorova, N.M.Savushkina, Yu.A.Karpova, S.G.Radenska-Lopovok	117
INFECTIOUS DISEASES	
Extra-pulmonary TB and HIV E.V.Kulchavenya, I.I.Zhukova	123
PRESS RELEASE	
European Society of Cardiology Congress 2016	127

Обзор Европейских рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике

Д.В.Небиеридзе[✉], С.А.Бойцов

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

Представлен обзор новых Европейских рекомендаций по кардиоваскулярной профилактике в клинической практике, в которых по сравнению с предыдущей версией больше внимания уделено популяционному подходу, специфическим вмешательствам и профилактическим мероприятиям у женщин, лиц молодого возраста и этнических меньшинств. В обзоре представлена информация об оценке сердечно-сосудистого риска; ситуациях, влияющих на риск; методах вмешательства как на индивидуальном, так и популяционном уровне. При этом подчеркивается роль не только органов здравоохранения, но и государственных и общественных организаций. В новых рекомендациях делается предположение, что уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний можно уменьшить вдвое за счет довольно умеренного снижения факторов риска. Однако это требует более строгих законов и целенаправленной политики в отношении продуктов питания, физической активности и курения.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, профилактика, курение, физическая активность, артериальная гипертензия.

[✉]dneberidze@gnicpm.ru

Для цитирования: Небиеридзе Д.В., Бойцов С.А. Обзор Европейских рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 8–12.

Review of European guidelines on the prevention of cardiovascular diseases in clinical practice

D.V.Nebieridze[✉], S.A.Boytsov

State Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101990, Russian Federation, Moscow, Petroverigskii per., d. 10, str. 3

A review of the new European Guidelines on cardiovascular prevention in clinical practice, in which, compared with the previous version more attention is paid to population-based approach, specific interventions and prevention efforts in women, young people and ethnic minorities. The review provides information on the assessment of cardiovascular risk; situations that affect the risk; methods of intervention both at the individual and population level. This emphasizes the role of not only public health, but also the state and public organizations. In the new recommendations, it is assumed that the mortality rate from cardiovascular diseases can be reduced by half due to a rather moderate reduction of risk factors. However, this requires more stringent laws and purposeful policy in respect of food, physical activity and smoking.

Key words: cardiovascular risk, prevention, smoking, physical activity, hypertension.

[✉]dneberidze@gnicpm.ru

For citation: Nebieridze D.V., Boytsov S.A. Review of European guidelines on the prevention of cardiovascular diseases in clinical practice. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 8–12.

24 мая 2016 г. в журналах «European Heart Journal», «European Journal of Preventive Cardiology» были опубликованы новые объединенные Европейские рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Новый документ был создан шестой объединенной рабочей группой Европейского общества кардиологов (ESC – European Society of Cardiology) и девятью разными профессиональными сообществами. Эти рекомендации представляют собой консенсус VI объединенной Европейской рабочей группы, основанный на доказательной медицине. По сравнению с предыдущими рекомендациями больше внимания уделено популяционному подходу, специфическим вмешательствам и профилактическим мероприятиям у женщин, лиц молодого возраста и этнических меньшинств. Снижение популяционного риска на 1% позволит предотвратить 25 тыс. случаев сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сэкономить порядка 40 млн евро в год в любой отдельной европейской стране. В новых рекомендациях делается предположение, что уровень смертности от ССЗ можно уменьшить вдвое за счет довольно умеренного уменьшения факторов риска (ФР). Это требует более строгих законов и целенаправленной политики в отношении продуктов питания, физической активности и курения. Поскольку документ является достаточно объемным и детализированным, данный обзор фокусируется на наиболее интересных данных и ценных рекомендациях.

Оценка сердечно-сосудистого риска

Очень важное значение в рекомендациях придается пожизненной оценке сердечно-сосудистого риска (ССР). Это связано с тем, что риск постоянно может меняться в зави-

симости от возраста пациента, присоединения коморбидных состояний и т.п. В связи с этим врачам общей практики необходимо владеть инструментами быстрой и точной оценки ССР. Работникам здравоохранения, консультирующим больных на тему ССР, рекомендуется уделять им достаточно времени; внимательно слушать и повторять ключевые слова; учитывать возраст и пол больного, поощрять проявление эмоций; доносить важные медицинские сведения понятным языком и т.п. Установлено, что скрининг 60% популяции, относящейся к группе очень высокого риска, так же эффективен, как и скрининг всех взрослых в возрасте 40–74 лет, но сопряжен с меньшими финансовыми затратами. В связи с этим рекомендуется сфокусировать оценку риска на популяции высокого риска (например, лицах с отягощенным семейным анамнезом, курящих, имеющих повышенное артериальное давление – АД, повышенные липидные показатели). Таким образом, систематическая оценка ССР у мужчин в возрасте старше 40 лет и женщин моложе 50 лет без известных ФР не рекомендуется.

С 2003 г. для оценки риска используется шкала SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), которая предназначена для лиц старше 40 лет при условии отсутствия у них документированных ССЗ. Она позволяет рассчитать 10-летний риск фатальных ССЗ, связанных с атеросклерозом (ишемическая болезнь сердца – ИБС, инсульт и т.д.). Недостатками SCORE являются оценка риска только фатальных ССЗ, применимость только к европейской популяции, а также ограниченный возрастной диапазон (40–65 лет). Отдельной проблемой становится использование SCORE у пожилых пациентов, у большинства из них

риск смерти превышает 5–10% только за счет возраста на фоне низкого уровня ФР. Это может привести к неоправданному медикаментозному вмешательству. Существует мнение, что люди с высоким ССР, обусловленные исключительно пожилым возрастом, не должны подвергаться вмешательству. Однако некоторые исследования указывают, что большинство профилактических мер эффективно и в старческом возрасте – они способны отсрочить появление ССЗ и уменьшить уровень смертности.

Рассчитанный риск может быть скорректирован с учетом дополнительных показателей, не входящих в шкалу SCORE. Наиболее простым из них является семейный анамнез в отношении ранних ССЗ. Низкий социально-экономический статус, недостаточная социальная поддержка, стресс в рабочих и домашних условиях, депрессия, тревожность и т.д. повышают риск развития ССЗ в 1,3–2 раза и ухудшают прогноз. Исследование INTERHEART показало, что кластер психосоциальных ФР ассоциируется с увеличением риска инфаркта миокарда (ИМ) у женщин в 3,5 раза, у мужчин – в 2,3 раза. Именно поэтому психосоциальные ФР также могут повлиять на общий ССР. Информация о ценности биохимических показателей крови и мочи в дополнение к оценке риска по шкале SCORE либо отсутствует, либо является ограниченной. Это касается таких биомаркеров, как: воспалительные (С-реактивный белок, фибриноген), тромботические (гомоцистеин, ассоциированная с липопротеинами фосфолипаза А₂), которые ассоциированы с глюкозой и липидами (аполипопротеины), и органоспецифические (почечные, сердечные). Очень важную дополнительную информацию о риске ССЗ могут иметь поражения органов-мишеней: определение индекса кальциноза коронарных артерий, ультразвуковое исследование сердца и сонных артерий, оценка жесткости артерий и лодыжечно-плечевого индекса. Оценка толщины комплекса интима–медиа сонных артерий с помощью ультразвукового исследования в качестве скринингового метода не рекомендуется.

Важное значение в рекомендациях придается отдельным клиническим ситуациям, влияющим на ССР. Хроническая болезнь почек ассоциируется с повышенным ССР независимо от традиционных ФР. Сниженная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) является важным маркером повышенного риска фатальных ССЗ при значении данного показателя менее 75 мл/мин/1,73 м²; у пациентов с уровнем СКФ 15 мл/мин/1,73 м² его вероятность в 3 раза выше. Увеличение экскреции альбумина также ассоциируется (независимо от СКФ) с риском сердечно-сосудистой смертности. На данный момент не согласовано, какая формула расчета СКФ является оптимальной. Больных со СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² рекомендовано относить к группе очень высокого риска, а со СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м² – к группе высокого риска.

Фактором, повышающим риск, может стать грипп. Некоторые исследования указывают на увеличение количества ИМ во время сезонной эпидемии гриппа. Вероятность развития ИМ или мозгового инсульта более чем в 4 раза выше после острых респираторных заболеваний, максимальный риск наблюдается на протяжении первых 3 дней. Повышенные титры антител к бактериям, населяющим пародонт, связаны с развитием атеросклероза. Улучшение клинического и микробиологического статуса пародонта приводит к уменьшению прогрессирования толщины комплекса интима–медиа сонных артерий.

Пациенты, прошедшие химио- или радиотерапию, находятся в зоне повышенного риска ССЗ. Кардиотоксичность химиотерапии обусловлена прямым воздействием на клетки через формирование реактивных форм кислорода. Некоторые препараты (фторурацил, бевацизумаб, сорафениб, сунитиниб) могут индуцировать ишемию без связи с предыдущим развитием атеросклеротического поврежде-

ния. Ухудшение состояния сердца вследствие лучевой терапии грудной клетки является результатом микро- и макрососудистого повреждения. Тяжесть лучевого поражения сердца зависит от дозы, облученного объема, сопутствующего назначения кардиотоксичных препаратов. Для таких больных основной рекомендацией является модификация образа жизни. Многообещающей немедикаментозной стратегией для профилактики и/или лечения кардиотоксических эффектов, индуцированных химиотерапией, оказалась аэробная физическая активность. Для уменьшения кардиотоксичности некоторых химиотерапевтических препаратов применяются β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), статины.

Ревматоидный артрит увеличивает ССР независимо от традиционных ФР. Существуют также данные относительно негативного влияния анкилозирующего спондилита и раннего тяжелого псориаза. Кроме того, при аутоиммунных заболеваниях следует учитывать взаимодействие противовоспалительных и иммуносупрессивных препаратов со статинами, антитромботическими и антигипертензивными средствами.

Существуют доказательства связи синдрома обструктивного апноэ сна и ССЗ. Синдром обструктивного апноэ сна возникает примерно у 9% взрослых женщин и 24% взрослых мужчин и ассоциируется с увеличением заболеваемости и смертности от ССЗ в 1,7 раза.

Эректильная дисфункция (ЭД) ассоциируется с ССЗ у мужчин. ЭД и ССЗ имеют схожие ФР (возраст, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность и сахарный диабет – СД, курение, ожирение, сидячий образ жизни, депрессия) и патофизиологические механизмы развития. Метаанализ C. Vlachopoulos и соавт. показал, что у пациентов с ЭД риск развития ССЗ выше на 44%, ИМ – на 62%, мозгового инсульта – на 39%, уровень смерти от всех причин – на 25%. Таким образом, оценка тяжести ЭД является обязательным элементом обследования больного. В улучшении сексуальной функции мужчин значительная роль принадлежит модификации образа жизни: увеличению физической активности, контролю массы тела (МТ) и прекращению курения.

Преэклампсия и гестационная гипертензия ассоциируются с более высоким риском ССЗ, поэтому такие пациенты требуют скрининга на предмет выявления артериальной гипертензии (АГ) и СД. Синдром поликистозных яичников – с опасностью возникновения СД, поэтому необходимо проведение соответствующего скрининга.

Наиболее значимым показателем риска во всех кратковременных (5–10 лет) шкалах является возраст. Вследствие этого все стандартные калькуляторы риска относят людей моложе 50 лет к группе низкого риска независимо от присутствующих ФР.

Методы вмешательства на индивидуальном и популяционном уровне

Поведенческая терапия. Для повышения мотивации к изменению образа жизни рекомендуются когнитивно-поведенческие стратегии (например, мотивационные беседы) с участием мультидисциплинарных команд, включающих врачей общей практики, медсестер, диетологов, психологов. Важными элементами являются постановка реальных целей, самоконтроль и этапность изменений.

Повышение физической активности. Большая часть населения мира ведет сидячий образ жизни. Регулярная физическая активность средней интенсивности рекомендуется всем мужчинам и женщинам на протяжении всей жизни в режиме минимум 150 мин в неделю, высокоинтенсивной активности или любой эквивалентной комбинации – 75 мин в неделю. Частота нагрузок – 3–5 раз в неделю (желательно каждый день). У пациентов пожилого

возраста должны применяться виды физической активности, улучшающие баланс, маневренность и координацию (например, йога). Простой стратегией увеличения рутинной физической нагрузки является подъем по лестнице вместо пользования лифтом. Оценка уровня физической активности должна проводиться при каждом контакте больного с лечащим врачом. Для его увеличения на популяционном уровне следует создавать национальные рекомендации, которые могут воздействовать на законодательные инициативы (например, строительство велосипедных дорожек или создание тропинок для спортивной ходьбы). Эффективны также и повышение цен на бензин, приводящее к переходу на велотранспорт или предпочтению ходьбы на небольшие дистанции. Целесообразны предоставление налоговых льгот в случаях покупки спортивного инвентаря или абонементов в спортивные клубы, а также материальное поощрение желающих снизить МТ и увеличить уровень тренированности.

Борьба с курением. Отказ от курения является наиболее экономически эффективной стратегией профилактики ССЗ. Существует обширная доказательная база результативности никотинзаместительной терапии (НЗТ), бупропиона и варениклина. Установлено, что курение вдвое повышает 10-летний риск фатальных ССЗ. При этом риск носит дозозависимый характер, но без нижней границы (безопасной дозы). Важное значение имеет и стаж вредной привычки. Курение кальяна, сигар, трубок или употребление жевательного табака также увеличивает риск ССЗ. Пассивное курение оказывает ощутимое негативное влияние на ССР у женщин. Курение супруга или контакт с табачным дымом на работе повышает ССР на 30%. Формирование атеросклеротических бляшек, индуцированное курением, становится необратимым процессом, поэтому курильщики даже после прекращения курения не смогут достичь снижения ССР до уровня никогда не куривших лиц. Тем не менее через 10–15 лет после отказа от курения ССР бывших курильщиков приближается к уровню никогда не куривших. У больных необходимо уточнять статус курения, включая ежедневный уровень употребления табака и степень зависимости (с помощью теста Fagerstrom). Все формы НЗТ (жевательная резинка, никотиновый пластырь, назальный спрей, ингалятор, сублингвальные таблетки) являются эффективными: НЗТ увеличивает частоту отказа от курения на 50–70%. Такой же результативностью обладает антидепрессант бупропион. Частичный агонист никотиновых рецепторов варениклин в 1,7–2,8 раза увеличивает вероятность прекращения курения по сравнению с плацебо и является более действенным, чем бупропион (по данным трех исследований; n=1622). Наиболее результативными в отношении прекращения курения оказались высокий налог на все табачные продукты, ограничения на рекламу, распространение и спонсорство табачной индустрии. Использование электронных сигарет должно быть лимитировано в связи с недостаточной изученностью их безопасности и эффективности. Необходимо наносить визуальные и текстовые предупреждения на упаковки табачных изделий, а также использовать простые стандартизированные пачки без брендовых названий, ввести запрет на курение в школах и дошкольных детских учреждениях с целью защиты детей от пассивного курения, рекомендовать родителям не иметь при себе табака в присутствии детей и не курить дома или в машине. На данный момент обозначена цель сделать Европу свободной от курения к 2030 г.

Снижение потребления алкоголя. Чрезмерное употребление алкоголя ассоциируется с повышением смертности. При этом около 1/3 смертей, связанных с алкоголем, наступает в результате ССЗ. Меры по борьбе с пагубным воздействием потребления алкоголя должны включать: возрастные ограничения для продажи, монополию

государства на продажу, ограничение времени продажи и рекламы на алкогольные напитки.

Правильное питание. Рациональное питание является важнейшим способом профилактики ССЗ. Оно предполагает уменьшение потребления насыщенных жирных кислот (ЖК) до менее 10% общей калорийности рациона; замещение их полиненасыщенными ЖК; исключение трансненасыщенных ЖК; употребление менее 5 г соли, 30–45 г пищевых волокон, 30 г несоленых орехов, 200 г фруктов и более и 200 г овощей в сутки и более; употребление рыбы 1–2 раза в неделю, в том числе жирной – 1 раз в неделю; потребление алкоголя в дозе не более 20 г/сут для мужчин и 10 г/сут – для женщин; отказ от подслащенных безалкогольных напитков. Меры по снижению влияния диетических факторов на государственном уровне должны включать законодательный контроль над составом продуктов с тем, чтобы обеспечить снижение количества потребляемых калорий, поваренной соли, насыщенных жиров, сахара. Необходимо ограничить маркетинг нездоровой пищи, обложить налогами продукты с высоким содержанием сахара и насыщенных жиров, выделять субсидии на здоровую пищу и обеспечить удобную маркировку пищевых продуктов. Важно также обеспечить доступность воды и здоровых продуктов питания в школах и на рабочих местах.

Коррекция избыточной МТ. Избыточная МТ и ожирение ассоциируются с увеличением риска смерти от ССЗ и уровня общей смертности. Достижение и поддержание нормальной МТ оказывают благоприятное действие на метаболические ФР (АД, липидный профиль, толерантность к глюкозе) и позволяют улучшить профиль ССР. Эта рекомендация обладает высокой степенью доказательности (I, A). Однако снижение индекса МТ < 20 кг/м² нецелесообразно. Важным является не только количество жировой ткани, но и ее распределение. Абдоминальное ожирение более опасно, чем наличие подкожного жира. При окружности талии 94 см и более у мужчин и 80 см и более у женщин следует дать рекомендации по прекращению набора МТ, а при уровне 102 см и более у мужчин и 88 см и более у женщин – настаивать на снижении МТ. При отсутствии эффекта от диеты, физической нагрузки и модификации поведения возможно проведение терапии орлистатом и/или бариатрической хирургии. Интерес современной общественности привлекает вопрос метаболически здорового ожирения, которое характеризуется наличием ожирения при отсутствии метаболических ФР. Исследование Whitehall показывает, что метаболически здоровое ожирение – это временное состояние на пути к обменным нарушениям.

Контроль нарушенного липидного обмена. Пациентам с очень высоким ССР рекомендовано достижение целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) менее 1,8 ммоль/л или его понижение минимум на 50%, если исходный уровень данного показателя составляет 1,8–3,5 ммоль/л (I, B). Больным с высоким ССР рекомендовано достижение целевого уровня ХС ЛПНП < 2,6 ммоль/л или его снижение минимум на 50%, если исходный уровень показателя составляет 2,6–5,1 ммоль/л (I, B). У остальных пациентов целевым уровнем ХС ЛПНП является менее 3,0 ммоль/л (IIa, C). Существует мнение, что врачи общей практики должны использовать для всех категорий больных в качестве целевого уровня ХС ЛПНП < 2,6 ммоль/л, поскольку такой подход способен оказаться более эффективным вследствие упрощения схемы лечения. В настоящее время в качестве гипотетических препаратов используются ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (статины), фибраты, секвестранты желчных кислот (анионообменные смолы), ниацин (никотиновая кислота), селективные ингибиторы абсорбции ХС (эзетимиб), ингибиторы про-

протеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9. Препаратами 1-й линии у пациентов с гиперхолестеринемией или комбинированной гиперлипидемией являются статины. Эзетимиб используется при условии непереносимости статинов или в комбинации с ними, если целевой уровень липидов не достигнут с помощью максимально переносимой дозы статинов.

Контроль СД. Наличие СД повышает риск развития ССЗ в 2 раза. Основопологающим в профилактике ССЗ у пациентов с СД является модификация образа жизни. Активный контроль гипергликемии и снижение систолического АД (САД) при СД уменьшают риск макро- и микровазкулярных осложнений, а также вероятность преждевременной смерти. В лечение АГ при СД должны быть включены ИАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), обладающие ренопротекторным действием. Пациентам с СД и микроальбуминурией эти препараты рекомендованы независимо от уровня АД. Всем больным СД типа 1 в возрасте старше 40 лет рекомендованы статины, кроме тех случаев, когда длительность СД небольшая и отсутствуют другие ФР. У пациентов моложе 40 лет с персистирующей микроальбуминурией целевой уровень АД составляет 120/75–80 мм рт. ст., а у больных пожилого возраста показатель САД менее жесткий – 140 мм рт. ст. с целью избегания побочных эффектов.

Контроль АГ. Повышенное АД является важным ФР ССЗ. Риск смерти от ИБС или инсульта непрерывно нарастает, начиная с уровня АД 115/75 мм рт. ст. (S.Lewington и соавт., 2002). Для скрининга и диагностики АГ рекомендуется определять уровень офисного АД, основанный как минимум на двух измерениях во время двух визитов пациентов. Показатели мониторинга АД в амбулаторных и домашних условиях также имеют важное прогностическое значение. Показатель ночного АД является более значимым предиктором, чем значение дневного АД. Всем больным с субоптимальным АД, включая лиц с гипертензией «белого халата», рекомендуется модификация образа жизни. Для пациентов с высоким нормальным АД и АГ 1-й степени может быть достаточно изменения образа жизни, контроля МТ, а также регулярной физической активности. Антигипертензивный эффект не зависит от применяемого класса препаратов (тиазидные и тиазидоподобные – хлорталидон, индапамид, диуретики, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ИАПФ, БРА). Другие классы препаратов (α_1 -адреноблокаторы; препараты центрального действия – агонисты α_2 -адренорецепторов и имидазолиновых рецепторов; антиальдостероновые средства; прямые ингибиторы ренина) также эффективно снижают АД, однако информация об их способности улучшать прогноз ССЗ отсутствует. Дополнительное снижение АД в результате приема комбинации препаратов двух разных классов приблизительно в 5 раз больше, чем на фоне удвоения дозы одного препарата. У 15–20% больных АГ существует потребность в комбинации трех антигипертензивных препаратов. Преимущество должно отдаваться фиксированной комбинации в 1 таблетке, так как это увеличивает приверженность лечению. Наиболее рациональной комбинацией является блокатор ренин-ангиотензиновой системы (БРА или ИАПФ) + антагонист кальция + диуретик в эффективных дозах.

Целевыми уровнями АД для пациентов моложе 60 лет являются САД < 140 мм рт. ст. и диастолическое АД (ДАД) менее 90 мм рт. ст. Для больных старше 60 лет целесообразно снижать САД в пределах 150–140 мм рт. ст. Более низкого уровня ДАД < 85 мм рт. ст. рекомендуется добиваться у пациентов с сопутствующим СД типа 2. Анализ крупномасштабных исследований (ONTARGET, INVEST, VALUE) подтверждает, что снижение САД < 130 мм рт. ст. не имеет клинических преимуществ, кроме возможного уменьшения риска инсульта. Первые результаты недавно опубликованного исследования SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention)

свидетельствуют о том, что значительное снижение АД (менее 120 мм рт. ст.) может привести к серьезным побочным эффектам: гипотензии, синкопальным состояниям, нарушениям электролитного баланса, острой почечной недостаточности и т.д.

Прекращение лечения у пациентов с АГ обычно ведет к возвращению АД к прежнему уровню. При условии эффективного контроля АД в течение продолжительного периода возможно сокращение количества и/или дозы используемых препаратов.

Антиагрегантная терапия. В отличие от прошлых рекомендаций нецелесообразно назначать антиагрегантную терапию лицам без ССЗ в связи с высоким риском интенсивных кровотечений.

Приверженность лечению

Приверженность лечению у лиц высокого риска и пациентов с ССЗ является низкой, что ведет к негативным последствиям и высоким затратам на здравоохранение. Через год после ИМ только 50% больных продолжают регулярно принимать статины, β -адреноблокаторы и антигипертензивные препараты. Причинами низкой приверженности терапии являются высокая стоимость медикаментов, депрессивные состояния, сложные схемы приема препаратов (особенно у людей с хроническими заболеваниями или множественными ФР). В улучшении приверженности в разных исследованиях хорошие результаты показали такие меры, как уменьшение доз препаратов, постоянный мониторинг и обратная связь от пациентов, поведенческая терапия, информирование больных относительно их уровня ССР. Врачи общей практики должны сообщать пациентам о преимуществах и возможных побочных эффектах медикаментов, продолжительности и режиме приема; учитывать предпочтения и привычки больных; упрощать режим лечения (насколько это возможно); обсуждать с пациентами причины их низкой приверженности; практиковать постоянный регулярный мониторинг.

Чистая окружающая среда

Основными источниками загрязнения воздуха в Евросоюзе являются моторизированный транспорт, электростанции и обогревание помещений с помощью нефти, угля или древесины. Государственными мерами, направленными на улучшение ситуации, становятся уменьшение налогов на электрические машины, а также отделение школ и жилых районов от промышленных зон.

Профилактика ССЗ в первичном звене здравоохранения

Врачи общей практики и медсестры должны определять общий ССР и обеспечивать профилактику у пациентов высокого риска. Ключевыми фигурами в инициации, координации и обеспечения постоянной профилактики ССЗ являются врачи общей практики. Во многих странах они обеспечивают более 90% медицинских консультаций, в том числе профилактических, и мониторинг хронических заболеваний. Интенсивные профилактические мероприятия на уровне первичного звена здравоохранения позволяют избежать повторных эпизодов ССЗ и уменьшить количество госпитализаций у пациентов с ИБС. Успех профилактики ССЗ существенно зависит от проведения врачами общей практики оценки ФР и организации соответствующих мероприятий. Исследования, проведенные среди врачей в нескольких регионах Европы, показали, что большинство врачей ознакомлены с Европейскими рекомендациями по профилактике ССЗ, но только 36–57% используют их на практике, комплексную оценку риска выполняют менее 1/2 клиницистов. Основными проблемами являются недостаток времени, большое количество раз-

ных рекомендаций, нереальные цели, предпочтение использовать собственный опыт и недостаток знаний касательно оценки ССР. Упрощению внедрения рекомендаций могут способствовать онлайн-ресурсы и мобильные приложения.

Специализированные профилактические программы

Для пациентов с ССЗ или высоким ССР целесообразно создание специализированных профилактических программ, включающих физическую нагрузку, модификацию ФР, обучение и психологическую поддержку. Возможно также использование телемедицинских технологий, на-

пример, с помощью приложений для смартфона. Такой вариант профилактики особенно эффективен в плане увеличения приверженности лечению больных молодого возраста. Персонализированный подход при выборе профилактических мер также может улучшить приверженность.

В заключение в рекомендациях важное значение придается роли государственных и негосударственных структур. Такие общественные организации, как фонды сердца и другие структуры, могут быть эффективными средствами здорового образа жизни населения, улучшения окружающей среды и в итоге способствовать профилактике ССЗ.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Небиеридзе Давид Васильевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. профилактики метаболических нарушений ФГБУ ГНИЦ ПМ. E-mail: dneberidze@gnicpm.ru

Бойцов Сергей Анатольевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ ГНИЦ ПМ

Опрос родственников внезапно умерших лиц трудоспособного возраста по данным регистра ГЕРМИНА

Р.М.Линчак^{✉1}, А.М.Недбайкин², Е.В.Семенцова¹, И.А.Юсова², В.В.Струкова², А.Н.Кузовлев³

¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3;

²ГАУЗ Брянский областной кардиологический диспансер. 241050, Россия, Брянск, ул. Октябрьская, д. 44;

³ФГБНУ Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В.А.Неговского. 107031, Россия, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Цель – изучить анамнестические данные и обстоятельства смерти внезапно умерших лиц трудоспособного возраста на основе опроса их ближайших родственников.

Материал и методы. Проведен опрос 26 родственников 1-й линии родства (муж/жена, отец/мать, брат/сестра) из 106 внезапно умерших лиц трудоспособного возраста (25–64 года), проживавших на территории Брянской области и умерших внезапно в 2012 г. Унифицированная анкета включала вопросы относительно наличия в анамнезе разных заболеваний, факторов риска их развития, скорости наступления летального исхода и клинических симптомов, непосредственно предшествовавших смерти.

Результаты. С наибольшей частотой родственники умерших указывали на наличие в анамнезе таких заболеваний и осложнений, как сердечная недостаточность (46%), перенесенный инфаркта миокарда (31%) и/или стенокардия напряжения (31%). Отмечена высокая частота таких факторов риска, как курение (81%), гиподинамия (69%), артериальная гипертензия (65%) и злоупотребление алкоголем (42%). В 1/2 случаев смерть наступила в течение 1 ч от ухудшения состояния, в 17% – мгновенно, в 22% случаев тело умершего было обнаружено родственниками в течение 12 ч с момента, когда умершего видели в удовлетворительном состоянии. Наиболее частые симптомы, непосредственно предшествовавшие летальному исходу, – боль в грудной клетке (50%), чувство нехватки воздуха или удушье (44%) и перебои в работе сердца (44%).

Заключение. Опрос родственников внезапно умерших лиц дает дополнительную информацию об анамнестических данных и обстоятельствах наступления летального исхода. Установлена ведущая роль ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности в нозологической структуре внезапной сердечной смертности лиц трудоспособного населения Брянской области, широкая распространенность факторов риска кардиоваскулярных заболеваний. Почти в 70% случаев смерть наступает в течение 1 ч или мгновенно, что актуализирует значимость профилактических мер, а также своевременной и эффективной первой помощи.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, регистр, трудоспособное население, опрос родственников.

✉ ruslanlinchak@mail.ru

Для цитирования: Линчак Р.М., Недбайкин А.М., Семенцова Е.В. и др. Опрос родственников внезапно умерших лиц трудоспособного возраста по данным регистра ГЕРМИНА. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 13–16.

The questionnaire for the relatives of unexpectedly dead people of the workig age according to the GERMINA register

R.M.Linchak^{✉1}, A.M.Nedbaykin², E.V.Sementsova¹, I.A.Yusova², V.V.Strukova², A.N.Kuzovlev³

¹State Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101000, Russian Federation, Moscow, Petroverigskii per., d. 10, str. 3;

²Bryansk Regional Cardiological Dispensary. 241050, Russian Federation, Briansk, ul. Oktiabr'skaia, d. 44;

³V.A.Negovskiy Research Institute of General Resuscitation. 107031, Russian Federation, Moscow, ul. Petrovka, d. 25, str. 2

Objective – to survey relatives of suddenly deceased working age persons to clarify the medical history and the circumstances of death.

Material and methods. We made a survey 26 first-line relatives (husband/wife, father/mother, brother/sister) of 106 died suddenly working age persons who lived in the Bryansk region and died suddenly in 2012. Standardized questionnaire included questions about the existence of a history of diseases, risk factors for their development, the death rate and clinical signs immediately preceding death.

Results. According to the relatives survey the most frequent diseases and conditions of sudden died people were heart failure (46%), myocardial infarction (31%) and/or exertional angina (31%). The high frequency of such risk factors as smoking (81%), physical inactivity (69%), hypertension (65%) and alcohol abuse (42%) were identified. In half of the cases death occurred within 1 hour of the onset of symptoms, in the 17% – instantly, in 22% of the deceased's body was found by relatives within 12 hours from the moment when the dead have seen in a satisfactory condition. The most frequent symptoms immediately preceding death were chest pain (50%), feeling short of breath or dyspnea (44%) and disruption of the heart (44%).

Conclusion. The survey of relatives suddenly deceased persons provides additional information about the medical history data and circumstances of the death. It was confirmed the leading role of ischemic heart disease and heart failure in nosological structure of sudden cardiac death rate of working-age population of the Bryansk region, the prevalence of risk factors for cardiovascular disease. Almost 70% of cases death occurs within one hour or in a flash that actualizes the importance of preventive measures, as well as timely and effective first aid.

Key words: sudden cardiac death, the register, the working-age population, a survey of relatives.

✉ ruslanlinchak@mail.ru

For citation: Linchak R.M., Nedbaykin A.M., Sementsova E.V. et al. The questionnaire for the relatives of unexpectedly dead people of the workig age according to the GERMINA register. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 13–16.

В настоящее время в Российской Федерации отсутствуют данные официальной статистики относительно числа внезапно умерших лиц. Несмотря на наличие отдельного кода в структуре Международной классификации болезней 10-го пересмотра, диагноз внезапной сердечной смерти (ВСС – I46.1) считается скорее казуистикой и выставляется в крайне редких случаях, поскольку ВСС является не отдельной нозологией, а понятием, отражающим механизм танатогенеза, – желудочковые нарушения ритма сердца [1–3].

В последнем пересмотре рекомендаций экспертов Европейской ассоциации кардиологов и Европейской ассоциации специалистов по нарушениям ритма сердца 2015 г. [4] отмечено существенное снижение смертности от болезни системы кровообращения (БСК) в странах Европы за

последние годы и как следствие – снижение частоты ВСС. Если 10 лет назад доля ВСС занимала около 40% в структуре смертности от БСК, то в настоящее время это всего лишь 25%. И если с определенной долей условности этот коэффициент применить к статистическим данным по России, то расчетное число ВСС составит около 230 тыс. – 250 тыс. человек в год.

Отдельного внимания заслуживает изучение распространенности ВСС среди трудоспособного населения страны, учитывая роль этой части популяции в социальной, кадровой, политической и социально-экономической жизни общества. Наше собственное исследование ГЕРМИНА (регистр внезапной сердечной смертности трудоспособного населения Брянской области), проведенное в Брянской области [5], продемонстрировало

очень высокие показатели распространенности ВСС среди населения 25–64 лет данного региона: 46,1 – для мужчин и 7,5 – для женщин на 100 тыс. населения соответствующего возраста. Эти значения в разы превышают аналогичные показатели в странах Европы [6–8].

Изучение нозологической структуры ВСС в рамках данного регистра показало, что более чем в 60% случаев выставляется диагноз «других форм» хронической или острой ишемической болезни сердца (ИБС) или «другие кардиомиопатии». Это свидетельствует в том числе о недостаточной доказательной базе, имевшейся в распоряжении врачей, чтобы установить более конкретную причину смерти. В связи с этим мы попытались наладить контакт с ближайшими родственниками умерших лиц для получения дополнительной уточняющей информации.

Цель исследования – изучить анамнестические данные и обстоятельства смерти внезапно умерших лиц трудоспособного возраста на основе опроса их ближайших родственников.

Материал и методы

Для выполнения поставленных задач в 2013 г. был установлен телефонный контакт с 61 родственником 1-й линии (муж/жена, отец/мать, брат/сестра) из 106 внезапно умерших лиц трудоспособного возраста (25–64 года), проживавших на территории Брянской области и умерших внезапно в 2012 г. 35 человек отказались от предоставления какой-либо информации, анкетирование оказалось возможным с 26 респондентами. Для этой цели была разработана унифицированная анкета, которая включала вопросы относительно наличия в анамнезе разных заболеваний, факторов риска их развития, скорости наступления летального исхода и клинических симптомов, непосредственно предшествовавших смерти. Опрос проводился одной медицинской сестрой Брянского областного кардиологического диспансера, не имевшей отношения к умершим лицам и их родственникам.

Критерием ВСС считали случаи внезапной ненасильственной смерти, наступившей в течение 1 ч (для внебольничных случаев) или 4 ч (для госпитальных случаев) с момента ухудшения состояния, а также случаи непредвиденной ненасильственной смерти, наступившей в течение 12 ч с момента, когда умершего последний раз видели живым в удовлетворительном состоянии, в том числе смерти во сне [9].

Указания на наличие того или иного заболевания и/или фактора риска считались достоверными, если родственники были проинформированы о них либо лечащим врачом, либо получили информацию из медицинской документации.

Критерием злоупотребления алкоголем считали такой уровень употребления спиртных напитков для мужчин, который превышает 22 стандартные дозы в неделю и/или более 5 доз в день, для женщин – более 14 доз в неделю и/или более 3 доз в день. В качестве стандартной 1 дозы алкоголя принимались рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения 10 г чистого алкоголя или 12,7 мл спирта [10].

Критерием недостаточной физической активности – гиподинамией – считали ходьбу в умеренном или быстром темпе менее 30 мин в день [11].

Для обобщения полученных результатов использовались методы описательной статистики с представлением абсолютных (n) и относительных (%) переменных, которые заносились в таблицы, представленные в разделе «Результаты исследования».

Результаты

С целью получения уточняющей информации был установлен контакт с 26 родственниками 1-й линии род-

Таблица 1. Осведомленность родственников (n=26) внезапно умерших лиц о наличии заболеваний/синдромов при жизни

Заболевание/синдром	Положительные ответы	
	абс.	%
Перенесенный инфаркт миокарда	8	31
Перенесенный инсульт	1	4
Стенокардия напряжения	8	31
Сердечная недостаточность	12	46
Аритмии	2	8
Случаи потери сознания	0	0
Пороки сердца	0	0
Кардиомиопатии	0	0
Отсутствие информации о наличии заболеваний	9	35
Отсутствие заболеваний, уверенность в полном здоровье родственника	2	8

Таблица 2. Осведомленность родственников (n=26) внезапно умерших лиц о наличии факторов риска при жизни

Фактор риска	Положительные ответы	
	абс.	%
Артериальная гипертензия	17	65
Сахарный диабет	0	0
Избыточная масса тела/ожирение	3	12
Курение	21	81
Гиподинамия	18	69
Злоупотребление алкоголем	11	42
Употребление наркотических веществ	0	0
Случаи ВСС у родителей (до 50 лет у отца, до 60 лет у матери)	2	8
Случаи ВСС у брата/сестры до 40 лет	0	0

ства внезапно умерших лиц. Еще 35 человек отказались от предоставления какой-либо информации, в остальных 55 случаях контакта с родными установить не удалось. Изучение осведомленности лиц, согласившихся принять участие в опросе, с помощью специально разработанной унифицированной анкеты показало, что почти 1/2 (46%) респондентов знали о наличии сердечной недостаточности у их родных, почти каждый 3-й (31%) опрошенный – о наличии перенесенного инфаркта миокарда и/или стенокардии напряжения (31%); табл. 1. Еще 8% родственников указали на наличие в анамнезе у их родных аритмий и 4% – инсульта. Однако никто из опрошенных не подтвердил верификацию при жизни таких заболеваний, как кардиомиопатии или пороки сердца, а также случаи потери сознания. 9 (35%) респондентов сослались на отсутствие информации о здоровье их родственников, а еще 2 (8%) считали своих умерших родных абсолютно здоровыми людьми.

Наиболее частыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 2), о которых знали родственники, стали курение (81%), гиподинамия (69%) и артериальная гипертензия (65%). 42% опрошенных указали на злоупотребление алкоголем их родных при жизни, еще в 2 (8%) случаях были указания на случаи внезапной смерти родителей в молодом возрасте. Ни один из респондентов не смог подтвердить наличие сахарного диабета или употребления наркотических веществ их родственниками при жизни.

18 человек в ходе опроса указали, что летальный исход родственников наступил в их присутствии или тело было обнаружено ими не более чем через 12 ч после момента,

Таблица 3. Скорость наступления летального исхода в случае его наступления (обнаружения тела) в присутствии родственников (n=18)

Фактор риска	Положительные ответы	
	абс.	%
Мгновенно	3	17
В течение 1 ч	9	50
До 4 ч (для госпитальных случаев)	2	11
Случаи обнаружения мертвого тела в течение менее 12 ч с момента, когда умершего видели в удовлетворительном состоянии	4	22

Таблица 4. Симптомы, непосредственно предшествовавшие смерти (со слов родственников, n=18)

Фактор риска	Положительные ответы	
	абс.	%
Боль в грудной клетке	9	50
Чувство нехватки воздуха/удушьё	8	44
Перебои в работе сердца	8	44
Бледность кожных покровов	5	28
Синюшность лица/шеи	2	11
Общая слабость	2	11
Спутанность речи	2	11
Кратковременная потеря сознания	0	0
Судороги	0	0
Слабость в руке/ноге	0	0
Невозможность улыбнуться, перекос лица	0	0

когда умершего видели в удовлетворительном состоянии. Им были заданы вопросы относительно обстоятельств наступления смерти (табл. 3, 4).

Как следует из табл. 3, в 1/2 случаев смерть наступала в течение 1 ч с момента ухудшения состояния, в 22% случаев тело умершего было обнаружено родственниками в течение 12 ч с момента, когда умершего видели в удовлетворительном состоянии; 17% опрошенных указали, что смерть их родных наступила мгновенно, а 11% – в течение 4 ч после ухудшения состояния, когда их родственник находился в стационаре на обследовании и лечении.

Наиболее частыми симптомами, со слов родственников, непосредственно предшествовавшими летальному исходу, были боль в грудной клетке (50%), чувство нехватки воздуха или удушье (44%) и перебои в работе сердца (44%); см. табл. 4. В 28% случаев опрошенные отметили бледность кожных покровов, с одинаковой частотой (11%) встречались такие симптомы, как цианоз лица/шеи, общая слабость, затруднение речи. Никто из респондентов не указал на такие признаки, как кратковременная потеря сознания, судороги, слабость в конечностях и невозможность улыбнуться/перекос лица.

Обсуждение

Нам удалось провести опрос только с 26 родственниками из 106 внезапно умерших лиц. Принимая во внимание деликатность проведения опроса, ожидаемую психоэмоциональную напряженность, эта работа была начата не ранее чем через 6 мес после наступления летального исхода. Вместе с тем большинство человек, с которыми удалось найти контакт (35 из 61), отказались от представления какой-либо информации. В то же время в 55 случаях контакт с родными вообще установить не удалось по разным причинам.

Из когорты опрошенных нами лиц почти 1/2 указали на наличие у их родственников при жизни сердечной недо-

статочности, еще 1/3 – перенесенного инфаркта миокарда и/или стенокардии напряжения. Эти данные в полной мере соотносятся с результатами эпидемиологических исследований о том, что в подавляющем большинстве случаев (80–85%) причиной ВСС среди лиц трудоспособного возраста является ИБС и ассоциированная с ней хроническая сердечная недостаточность [1, 2, 4, 12, 13]. Вместе с тем о таком диагнозе, как кардиомиопатии, которые, по данным литературы [4, 9], с частотой 10–15% занимают 2-е место среди причин ВСС, никто из опрошенных не знал. Также никто из респондентов не указал на наличие в анамнезе случаев потери сознания, а 2 опрошенных стали свидетелями смерти их родственников на фоне полного благополучия.

Интересными представляются данные о распространенности факторов риска. 8 из 10 опрошенных заявили, что их родственники курили при жизни, что подтверждает значимость этого фактора риска в развитии ВСС и полностью согласуется с современными представлениями о значимом влиянии курения на вероятность наступления внезапной смерти [9]. Высокая частота артериальной гипертензии и гиподинамии в нашем исследовании также указывает на их роль как факторов риска ВСС, что подтверждают и другие исследователи [4, 9].

Отдельного внимания заслуживает вопрос о роли употребления алкоголя в развитии ВСС. Почти 1/2 респондентов указали на злоупотребление алкоголем их родственниками при жизни. Избыточное употребление спиртных напитков способно привести к развитию и прогрессированию структурно-функциональных изменений во всех слоях сердца, создавая базис для формирования фатальных желудочковых аритмий. Эти процессы могут развиваться как в исходно интактных тканях сердца, так и при уже имеющейся патологии. Хорошо известна роль злоупотребления алкоголем как провоцирующего фактора для развития ВСС, особенно у лиц, страдающих ИБС, артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью [14, 15].

Вместе с тем избыточное потребление алкоголя, так же как и лихорадка, и обильная еда, может стать триггером для клинической манифестации синдрома Бругада 1-го типа с желудочковой тахикардией [4]. Не исключено, что именно этот механизм ассоциирован с 2 случаями указаний на внезапную смерть родителей в возрасте до 50 лет (отца) или до 60 лет (матери). Однако подтвердить данное предположение, как и опровергнуть, в настоящее время нам не представляется возможным. В медицинской документации умерших лиц мы не нашли ни одного случая с данной патологией. Мы также не обнаружили указаний на другие наследственные заболевания, традиционно ассоциирующиеся с ВСС, – синдром удлиненного или укороченного интервала QT, гипертрофической кардиомиопатии и т.д.

18 человек стали свидетелями наступления летального исхода их родных, и 1/2 из них отметили, что смерть наступила в течение 1 ч от начала ухудшения состояния, в 1 из 6 случаев – мгновенно. Каждый 5-й случай ВСС был идентифицирован при обнаружении мертвого тела при условии, что его видели живым в удовлетворительном состоянии не более чем за 12 ч до смерти. В работе Н.А.Мазура и соавт. [13] также установлено, что 10% случаев ВСС наступает мгновенно, а в 25% случаев смерть наступает без свидетелей или во сне.

Отдельного обсуждения заслуживают случаи наступления летального исхода в госпитальных условиях, когда есть возможность быстрого проведения базовой и расширенной сердечно-легочной реанимации, коррекции модифицируемых расстройств (например, изменений электролитного статуса, кислотно-щелочного равновесия). В подобных случаях реанимация может иметь неустойчивый или

временный эффект, а восстановление основных жизненных функций спустя минуты или часы – сменяться повторным развитием клинической смерти вследствие рецидива желудочковых аритмий. В подобных случаях постоянно мониторится сердечный ритм, и если в конечном итоге смерть документированно происходит по механизму желудочковых нарушений ритма, длительность периода умирающего может превысить 1 ч и – формально – не соответствовать установленным рекомендациями экспертов [9] критериям. Как правило, максимальная продолжительность таких случаев не превышает 2–4 ч. В связи с этим мы считаем, что временной критерий наступления ВСС в госпитальных условиях должен быть расширен до 4 ч при условии, что аритмический механизм смерти подтвержден документально.

Интересным представляется анализ симптомов, развившихся непосредственно перед наступлением летального исхода. В 1/2 случаев родственниками были отмечены боли в грудной клетке, чуть реже – чувство нехватки воздуха или удушье, что, скорее всего, являлось проявлением дебюта/обострения ИБС, зачастую – с признаками острой сердечной недостаточности. Клинический эквивалент разных аритмий, со слов родственников – перебои в работе сердца, верифицировались также почти у каждого 2-го внезапно умершего человека. Ни в одном таком случае не регистрировалась электрокардиограмма, и мы не знаем характер подобных нарушений ритма, непосредственно предшествовавших смерти, что актуализирует значимость обучения населения правилам поведения при развитии жизнеугрожающих состояний, максимально быстрого вызова скорой помощи, а также освоения алгоритмов оказания первой помощи.

Резюме

Опрос родственников внезапно умерших лиц дает важную дополнительную информацию относительно анамнестических данных и обстоятельств наступления летального исхода. В результате такого опроса подтверждено доминирующее значение ИБС и сердечной недостаточности в нозологической структуре внезапной сердечной смертности лиц трудоспособного населения Брянской области, о чем свидетельствует высокая частота наличия их в анамнезе, а также характерная клиническая симптоматика, непосредственно предшествовавшая смерти. Установлена широкая распространенность таких факторов риска, как курение, гиподинамия, артериальная гипертензия и злоупотребление алкоголем. В 1/2 из тех случаев, когда родственники становились свидетелями летального исхода, смерть наступала в течение 1 ч от момента ухудшения состояния, в 17% – мгновенно, еще в 11% – в течение 4 ч борьбы за жизнь в госпитальных условиях. 22% умерших были обнаружены родственниками в период не более 12 ч с момента, когда их видели живыми в удовлетворительном состоянии.

Литература/References

- Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. Braunwald's heart diseases: a textbook of cardiovascular medicine. 8th ed. Saunders, Elsevier, 2008.
- Бокерия Л.А., Ревшвили А.Ш., Неминущий Н.М. Внезапная сердечная смерть. М.: GEOTAR-Media; 2011. / Bokeria L.A., Revishvili A.Sh., Neminushchii N.M. Vnezapnaia serdechnaia smert'. M.: GEOTAR-Media; 2011. [in Russian]
- Франк Г.А., Зайратьянц О.В., Шпектор А.В. Формулировка патологоанатомического диагноза при ишемической болезни сердца (класс IX «болезни системы кровообращения» МКБ-10). Клинические рекомендации. М., 2015. / Frank G.A., Zairat'ants O.V., Shpektor A.V. Formulirovka patologoanatomicheskogo diagnoza pri ishemicheskoi bolezni serdtsa (klass IX «bolezni sistemy krovoobrashcheniia» MKB-10). Klinicheskie rekomendatsii. M., 2015. [in Russian]
- Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J DOI:10.1093/eurheartj/ehv316.
- Линчак Р.М., Недбайкин А.М., Семенцова Е.В. и др. Частота и структура внезапной сердечной смертности трудоспособного населения Брянской области. Данные регистра ГЕРМИНА (реГистр внезапной сердечной смертности трудоспособного населения Брянской области). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016; 12 (1): 45–50. / Linchak R.M., Nedbaikin A.M., Sementsova E.V. i dr. Chastota i struktura vnezapnoi serdechnoi smertnosti trudospobnogo naseleniia Brianskoj oblasti. Dannye registra GERMINA (reGistr vnezapnoi serdechnoi smertnosti trudospobnogo naseleniia Brianskoj oblasti). Rats. farmakoterapiia v kardiologii. 2016; 12 (1): 45–50. [in Russian]
- Maron BJ, Gohman TE, Aeppli D. Prevalence of sudden cardiac death during competitive sports activities in Minnesota high school athletes. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 1881–84.
- Van der Werf C, Hendrix A, Birnie E et al. Improving usual care after sudden death in the young with focus on inherited cardiac diseases (the CAREFUL study): a community-based intervention study. Europace 2015 Apr 1. pii: euv059 [Epub ahead of print].
- United Nations Economic Commission for Europe. UNECE statistical database. Available at <http://w3.unece.org/pdxweb>.
- Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. М.: Медпрактика-М, 2013. / Shliakhto E.V., Arutiunov G.P., Belenkov Ju.N. i dr. Natsionalnye rekomendatsii po opredeleniiu riska i profilaktike vnezapnoi serdechnoi smerti. M.: Medpraktika-M, 2013. [in Russian]
- Немцов А.В. Алкогольная история России: Новейший период. М.: ЛИБРОКОМ, 2009. / Nemtsov A.V. Alkogol'naiia istoriia Rossii: Noveishii period. M.: LIBROKOM, 2009. [in Russian]
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 3 февраля 2015 г. №36ан «Порядок проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения». / Prikaz Ministerstva zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii ot 3 fevralia 2015 g. №36an «Porjadok provedeniia dispanserizatsii opredelennykh grupp vzroslogo naseleniia». [in Russian]
- Myerburg RJ. Sudden cardiac death: exploring the limits of our knowledge. J Cardiovasc Electrophysiol 2001; 12: 369–81.
- Мазур Н.А., Жуков В.Н. Внезапная смерть от острой коронарной недостаточности. Кардиология. 1976; 1: 27–31. / Mazur N.A., Zhukov V.N. Vnezapnaia smert' ot ostroi koronarnoi nedostatocnosti. Kardiologia. 1976; 1: 27–31. [in Russian]
- Wu SI, Tsai SY, Huang MC et al. Risk Factors for Sudden Cardiac Death Among Patients with Alcohol Dependence: A Nested Case-Control Study. Alcohol Clin Exp Res 2015; 39 (9): 1797–804.
- Mostofsky E, Van der Bom JG, Mukamal KG et al. Risk of Myocardial Infarction Immediately After Alcohol Consumption. Epidemiology 2015; 26 (2): 143–50.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Линчак Руслан Михайлович – д-р мед. наук, доц., зам. дир. ФГБУ ГНИЦ ПМ. E-mail: ruslanlinchak@mail.ru

Недбайкин Андрей Михайлович – канд. мед. наук, глав. врач ГАУЗ БОКД

Семенцова Екатерина Валентиновна – врач-кардиолог ФГБУ ГНИЦ ПМ

Юсова Ирина Александровна – зам. глав. врача ГАУЗ БОКД

Струкова Валентина Владимировна – зам. глав. врача ГАУЗ БОКД

Кузовлев Артем Николаевич – д-р мед. наук, зав. лаб. ФГБНУ НИИ общей реаниматологии им. В.А.Неговского

Некомпактный миокард левого желудочка: вторичная профилактика тромбоэмболических осложнений

Р.П.Мясников^{✉1}, О.В.Куликова¹, М.С.Харлап¹, С.Н.Корецкий¹, Е.Ю.Андреев¹, Е.А.Мершина^{2,3}, В.Е.Синицын^{2,3}, С.А.Бойцов¹

¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3;

²ФГАУ Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России. 125367, Россия, Москва, Ивановское ш., д. 3;

³ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Основными клиническими особенностями некомпактного миокарда левого желудочка (НМЛЖ) являются сердечная недостаточность (СН), аритмии и тромбоэмболические осложнения. Выраженная трабекулярность и глубокие межтрабекулярные пространства, характерные для НМ, могут стать причиной застоя кровотока и образования тромбов в полости ЛЖ. В данной статье рассмотрены современные аспекты назначения антикоагулянтной терапии пациентам с НМ, а также описан клинический случай мужчины 54 лет с диагнозом НМЛЖ. Больной поступил с симптомами выраженной СН и множественным тромбозом ЛЖ, осложнившимся рецидивирующими эмболиями в большой круг кровообращения. В дальнейшем при самостоятельной редукции терапии у пациента случился повторный тромбоз ЛЖ с развитием впоследствии тромбоэмболии подколennых артерий и левой плечевой артерии. Всем больным с НМЛЖ в качестве вторичной профилактики тромбоэмболических осложнений рекомендован постоянный прием антикоагулянтов. При этом в качестве первичной профилактики тромбоэмболий терапию антикоагулянтами следует рассматривать для пациентов с НМЛЖ, которые также имеют факторы риска тромбоэмболии, такие как мерцательная аритмия или систолическая дисфункция ЛЖ.

Ключевые слова: некомпактный миокард левого желудочка, кардиомиопатии, сердечная недостаточность, тромбоз левого желудочка, тромбоэмболии.

✉RMyasnikov@gnicpm.ru

Для цитирования: Мясников Р.П., Куликова О.В., Харлап М.С. и др. Некомпактный миокард левого желудочка: вторичная профилактика тромбоэмболических осложнений. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (12): 17–21.

Non-compact myocardium of the left ventricle: secondary prevention of thromboembolic complications

R.P.Myasnikov^{✉1}, O.V.Kulikova¹, M.S.Kharlap¹, S.N.Koretskyi¹, E.Yu.Andreenko¹, E.A.Mershina^{2,3}, V.E.Sinitsyn^{2,3}, S.A.Boytsov¹

¹State Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101000, Russian Federation, Moscow, Petroverigskii per., d. 10, str. 3;

²Treatment and Rehabilitation Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125367, Russian Federation, Moscow, Ivan'kovskoe sh., d. 3;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 123995, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

The main clinical features of left ventricular (NCMLV) are non-compact myocardial heart failure (HF), arrhythmias and thromboembolic complications. Pronounced trabecular and deep inter-trabecular spaces typical of NC, can cause stagnation of blood flow and blood clots in the left ventricular cavity. This article deals with modern aspects of anticoagulant therapy in patients with NC, and describes a clinical case of a man of 54 years with a diagnosis of NCMLV. The patient was admitted with symptoms of severe heart failure and left ventricular thrombosis of multiple complicated with recurrent embolism in the systemic circulation. In the future, when the reduction of self-therapy, the patient suffered repeated thrombosis of the left ventricle with the development of thromboembolic events after popliteal artery and the left brachial artery. All patients with NCMLV as secondary prevention of thromboembolic complications of chronic administration of anticoagulants is recommended. In this case, should be considered for patients with NCMLV, which are also risk factors for thromboembolic events, such as atrial fibrillation or ventricular systolic dysfunction as a primary prevention of thromboembolism anticoagulant therapy.

Key words: non-compact myocardium of the left ventricle, cardiomyopathy, heart failure, left ventricular thrombosis, thromboembolism.

✉RMyasnikov@gnicpm.ru

For citation: Myasnikov R.P., Kulikova O.V., Kharlap M.S. et al. Non-compact myocardium of the left ventricle: secondary prevention of thromboembolic complications. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (12): 17–21.

Введение

Некомпактный миокард левого желудочка (НМЛЖ) относится к редкому виду кардиомиопатий. При этом в связи с активным развитием визуализирующих методов обследования за последние 10 лет число пациентов с НМ неуклонно растет. В настоящее время наиболее вероятной причиной развития НМЛЖ является несовершенный эмбриогенез [1, 2], в результате чего нарушается процесс уплотнения волокон миокарда и сердце сохраняет неоднородную, губчатую структуру [3]. НМ характеризуется повышенной трабекулярностью с образованием глубоких межтрабекулярных щелей, а также ремоделированием миокарда, что в свою очередь объясняет высокую частоту тромбообразования и тромбоэмболических осложнений у данных больных [3–7]. В настоящее время нет четких рекомендаций, позволяющих определить необходимость назначения антикоагулянтной или антитромбоцитарной терапии у этой категории пациентов, в то же время опубликованы результаты длительных наблюдений за больными с НМЛЖ, отражающие частоту тромбоэмболических

осложнений, и выделены факторы риска (ФР), наличие которых, по данным авторов, требует назначения антикоагулянтов в обязательном порядке. В данной статье мы приводим клинический случай, демонстрирующий важность как вторичной, так и первичной профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с НМЛЖ.

Клинический случай

Пациент 54 лет поступил с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке и в покое, приступы удушья в ночное время, увеличение размеров живота в объеме. Из анамнеза известно, что клинические проявления сердечной недостаточности (СН) в виде одышки при ходьбе в быстром темпе стал отмечать около года назад с постепенным прогрессированием степени одышки, в связи с чем больной неоднократно находился на стационарном лечении. При проведении эхокардиографии (ЭхоКГ) отмечались признаки дилатации левых камер сердца (конечно-диастолический размер – КДР 67 мм, конечно-систолический размер – КСР 55 мм), снижение глобальной сокра-

тимости ЛЖ (фракция выброса – ФВ ЛЖ по Simpson 43%), легочная гипертензия. На электрокардиограмме (ЭКГ) – синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 120 уд/мин. Несмотря на прием стандартной терапии хронической СН (ХСН) в виде ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонистов минерал-кортикоидных рецепторов (АМКР), β -адреноблокаторов (β -АБ) и диуретиков, стали прогрессировать указанные жалобы, в связи с чем больной госпитализирован в стационар ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России.

При поступлении: состояние тяжелое, сознание ясное; кожные покровы землистого цвета, цианоз губ; дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах справа, частота дыхательных движений 24 в минуту; тоны сердца приглушены, ритмичные с ЧСС 140 уд/мин, артериальное давление 100/60 мм рт. ст.; живот мягкий, безболезненный при пальпации, увеличен в размерах за счет асцита; печень увеличена на 2 см; симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

В биохимическом анализе крови обращало на себя внимание повышение уровня аланинаминотрансферазы до 98 Ед/л, аспартатаминотрансферазы – до 85 Ед/л, остальные показатели в пределах нормальных значений, скорость клубочковой фильтрации – СКФ 80 мл/мин. Уровень мозгового натрийуретического пептида выше 2500 пг/мл. Тропонин I – отрицательный. В коагулограмме обращало на себя внимание повышение уровня D-димера до 550 нг/мл (при норме до 255 нг/мл).

На ЭКГ при поступлении регистрировались синусовая тахикардия с ЧСС 135 уд/мин, отклонение электрической оси влево, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса.

При проведении суточного мониторинга ЭКГ (на фоне терапии бисопрололом 5 мг/сут) зарегистрировано 14 неустойчивых пароксизмов желудочковой тахикардии (ЖТ) с максимальной ЧСС во время ЖТ 192 уд/мин.

По данным ЭхоКГ при поступлении: левое предсердие 5,3 см, конечно-диастолический объем 257 мл, конечно-систолический объем 227 мл, КДР 7,6 см, КСР 6,6 см, ФВ 13% (Simpson). Признаки НМЛЖ в области верхушки: состоящего из компактного слоя толщиной 5 мм и некомпактного – толщиной до 12 мм (соотношение некомпактной части к компактной более 2). Диффузное снижение сократительной способности миокарда ЛЖ, более выраженное в области верхушечных сегментов. Систолическое давление в легочной артерии (ЛА) – 54 мм рт. ст. В области верхушки, межжелудочковой перегородки и задней стенки определялись два тромба: вдоль передней стенки и верхушки – выступающий тромб размером 80×20 мм, вдоль задней стенки – тромб с неровным контуром размером 41×17 мм. Нарушение диастолической функции ЛЖ по рестриктивному типу. Жидкость в полости перикарда, в правой плевральной и брюшной полостях.

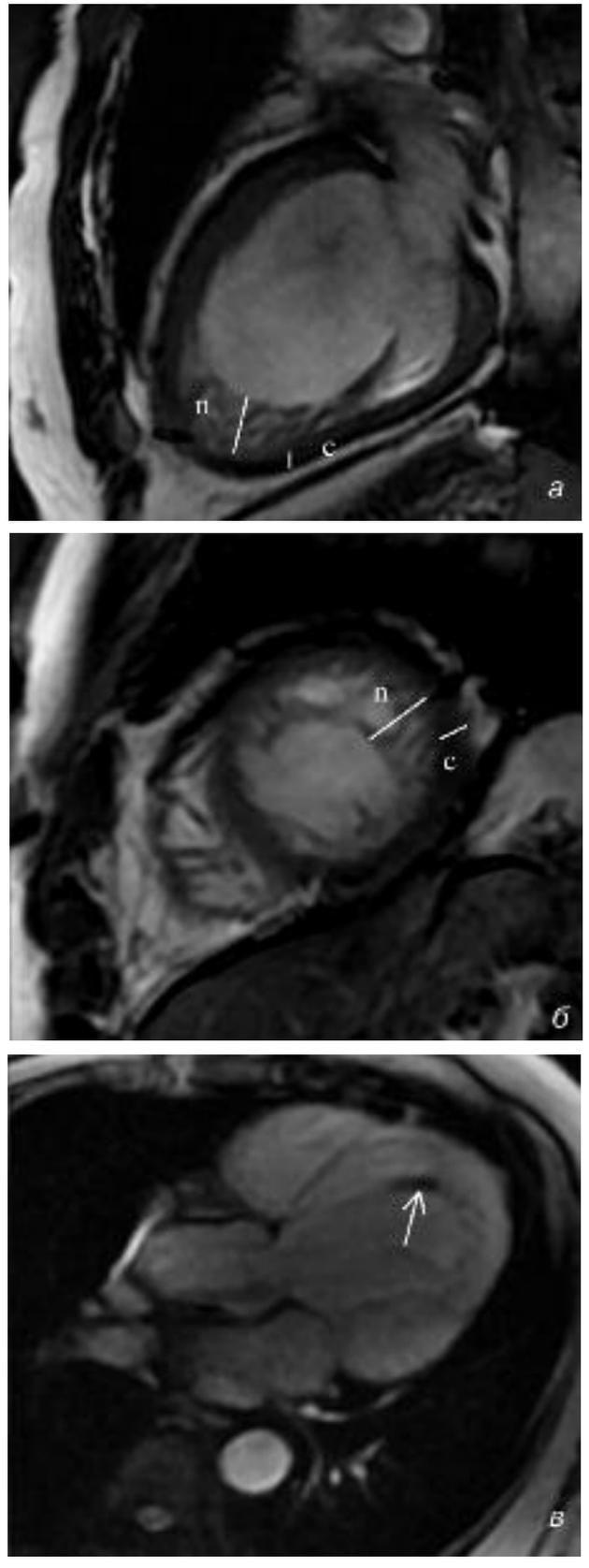
Наличие НМЛЖ и пристеночных тромбов было подтверждено результатами магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с внутривенным контрастированием (рис. 1), при этом данных за наличие рубцовых и воспалительных изменений в миокарде получено не было.

С целью исключения тромбоэмболии ЛА (ТЭЛА) пациенту была выполнена мультиспиральная компьютерная томография в режиме ангиопульмонографии: признаков ТЭЛА и ее ветвей не выявлено. Отмечены правосторонний гидроторакс, гидроперикард.

Принимая во внимание наличие кардиомегалии, значительное снижение сократительной способности ЛЖ, для оценки состояния коронарного русла и исключения ишемического генеза кардиомегалии проведена коронарография: выявлены интактные коронарные артерии.

По тяжести состояния пациент наблюдался в блоке интенсивной терапии, где проводилась терапия низкомолекулярными гепаринами (НМГ), пероральными антикоагулянтами,

Рис. 1. МРТ сердца: а, б – срезы по длинной (а) и короткой (б) оси ЛЖ. Соотношение толщины некомпактного (п) и компактного (с) слоев – $p/c > 2,3$; в – отсроченная фаза после внутривенного контрастирования. Стрелка указывает на пристеночный тромб.



дигоксином, диуретиками, АМКР, β -АБ, ИАПФ. На фоне терапии эноксапаринином натрия в лечебных дозах была отмечена динамика в виде уменьшения размеров тромбов в полости ЛЖ, с элементами флотации, что с большей долей

вероятности послужило причиной развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), возникшего в стационаре. При проведении МРТ головного мозга выявлен очаг подострой ишемии в бассейне правой мозжечковой артерии. В дальнейшем на фоне продолженной терапии антикоагулянтами отмечено значительное уменьшение размеров тромбов, в качестве антикоагулянта для постоянного приема назначен варфарин (достигнуты целевые значения международного нормализованного отношения – МНО). Кроме того, на фоне проводимого лечения диуретиками, ИАПФ, β-АБ, АМКР, дигоксином состояние больного существенно улучшилось, клинические проявления недостаточности кровообращения сведены к минимуму.

Учитывая жалобы, данные анамнеза, результаты физического и инструментального исследований, пациенту был выставлен следующий диагноз: НМЛЖ; нарушения ритма сердца: пароксизмы ЖТ; ХСН IIБ стадии, III–IV функциональный класс по NYHA (New York Heart Association); приступы сердечной астмы, гидроторакс, асцит; тромбоз полости ЛЖ; ишемический инсульт в вертебро-базилярной артериальной системе.

После выписки из стационара пациент находился на терапии фуросемидом 20 мг/сут, периндоприлом 2,5 мг/сут, дигоксином 0,125 мг/сут, варфарином 6,125 мг/сут, эплереноном 50 мг/сут, бисопрололом 5 мг/сут. При контрольных ЭхоКГ-исследованиях данных за наличие тромбоза полости ЛЖ получено не было. Учитывая хорошее самочувствие и отсутствие жалоб, через полтора года после выписки больной самостоятельно полностью отменил назначенную терапию, что в итоге привело к возобновлению явлений СН, и позднее, после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции, стал отмечать нарастание одышки, увеличение живота в объеме. Кроме того, в дальнейшем у пациента остро возникли резкая боль внизу живота, боль и скованность в икроножных мышцах, что послужило поводом для госпитализации в Центральную республиканскую больницу по месту жительства с диагнозом «тромбоэмболия обеих подколенных артерий с острой ишемией нижних конечностей», в связи с чем выполнена операция тромбэктомии из обеих бедренных артерий. После выписки из стационара был назначен клопидогрел 75 мг/сут, антикоагулянтов и препаратов для лечения ХСН больной не получал. С явлениями декомпенсации ХСН вновь госпитализирован в ФГБУ ГНИЦ ПМ для подбора терапии.

При поступлении по данным ЭхоКГ на фоне дилатации всех камер сердца и выраженного снижения глобальной сократимости (ФВ ЛЖ по Simpson 11%) были выявлены множественные тромбы в полости ЛЖ. Все тромбы имели неоднородную структуру и признаки флотации (рис. 2).

В лабораторных данных отмечалось повышение уровня печеночных ферментов, креатинина, мочевой кислоты, СКФ 46 мл/мин/1,73 м². Больному была возобновлена терапия НМГ в лечебных дозах, малыми дозами ИАПФ и диуретиками, АМКР, β-АБ, дигоксином, аллопуринолом. На фоне возобновленной терапии за короткие сроки была отмечена субкомпенсация явлений ХСН, однако течение заболевания осложнилось развитием тромбоэмболии левой плечевой артерии в виде внезапного онемения, снижения температурной и тактильной чувствительности в левой кисти до средней трети предплечья.

На фоне консервативной терапии состояние пациента удалось стабилизировать, при этом после выписки из стационара, со слов родственников, больной повторно отменил назначенную терапию, что значительно повысило риск развития как повторных тромбоэмболических эпизодов, так и внезапной сердечной смерти.

Обсуждение

Тромбоэмболические события случаются у 21–38% пациентов с НМЛЖ. Варианты эмболии различны: наиболее часто поражаются мезентериальные сосуды и мозговые арте-

рии [8, 9], также достаточно часто случаются эмболические инфаркты миокарда [10]. Частота развития тромбоэмболических инсультов у пациентов с НМЛЖ составляет 1–2% в год, при этом общий риск тромбоэмболий – 21–38% [11, 12]. У пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ или предсердным тромбозом (особенно у больных с фибрилляцией предсердий – ФП) тромбоэмболические события могут быть результатом образования тромбов в межтрабекулярных карманах [13]. Повышенная трабекулярность и глубокие межтрабекулярные пространства могут стать причиной застоя кровотока, что обычно приводит к образованию тромбов в ЛЖ.

Наиболее доступным методом диагностики НМ, а также тромбоза ЛЖ в настоящее время является ЭхоКГ [14, 15], при этом одновременное использование контрастных препаратов повышает диагностическую точность исследования. Однако «золотым стандартом» для подтверждения диагноза НМЛЖ, а также визуализации мелких тромбов в межтрабекулярных пространствах считается МРТ сердца.

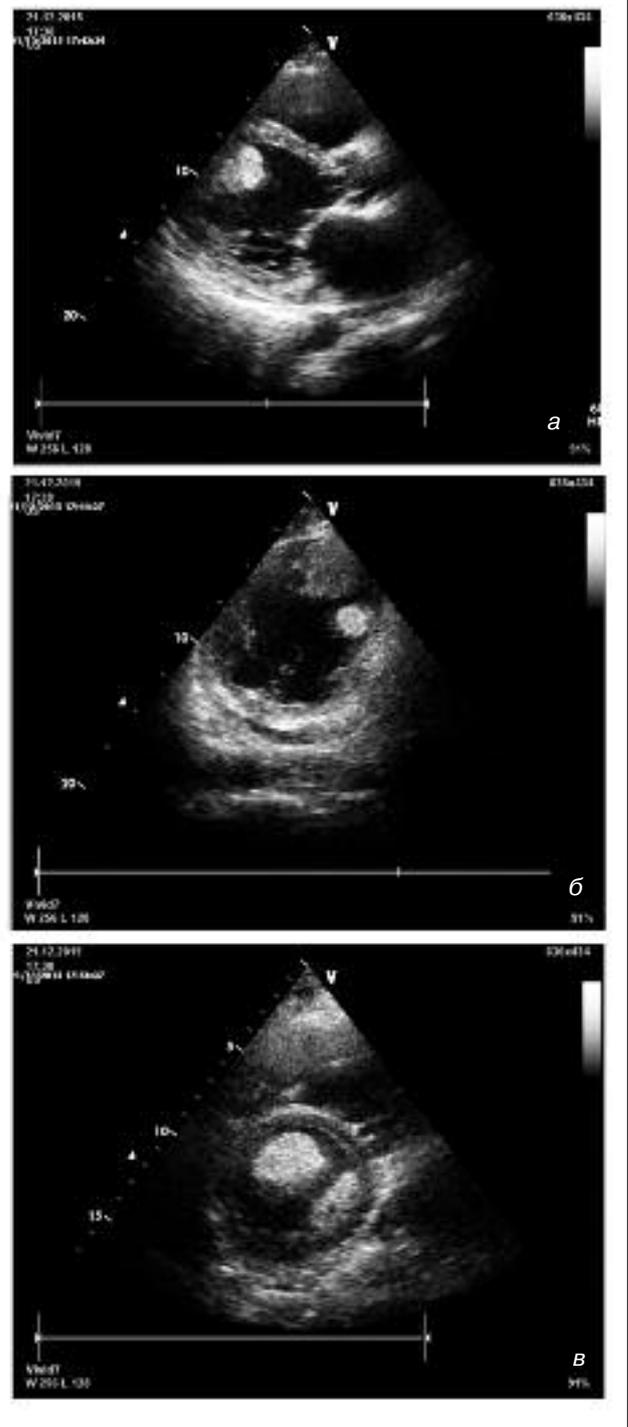
На сегодняшний день вопросу профилактики тромбоэмболических осложнений НМЛЖ посвящено около десятка научных исследований [11, 12, 16]. Однако это преимущественно ретроспективный анализ данных небольшого числа пациентов. Проспективных многоцентровых исследований, охватывающих большие когорты больных, на данный момент практически не существует.

Самое крупное исследование принадлежит экспертам в вопросе НМ – C.Stöllberger и соавт., в нем приведены данные ретроспективного анализа 144 пациентов с НМЛЖ [12]. Согласно результатам исследования у 22 из 144 больных случился инсульт или эмболия в большой круг кровообращения, при этом у 64% из этих пациентов имелись признаки систолической дисфункции, а 27% имели ФП, что, по мнению авторов, определяет более высокий риск развития эмболий. Также авторы проанализировали риск развития эмболии или инсульта у пациентов с НМЛЖ с помощью шкал CHADS₂/CHADS₂-Vasc. Проведенный ретроспективный анализ показал, что у больных с НМЛЖ и доказанным тромбоэмболическим событием (инсульт или эмболия) значительно больше баллов по шкалам CHADS₂/CHADS₂-Vasc, чем у пациентов без эмболий [16]. Таким образом, по мнению исследователей, антикоагулянты следует применять у больных с доказанным тромбозом полости ЛЖ или тромбоэмболическим событием в анамнезе, а также в качестве первичной профилактики у пациентов с наличием ФП или систолической дисфункции. Для больных, которые не попадают ни в одну из этих категорий, возможен расчет риска с помощью шкал CHADS₂/CHADS₂-Vasc в качестве руководства и обсуждения с пациентом рисков и преимуществ постоянной антикоагулянтной терапии.

В исследовании G.Fazio и соавт. были проанализированы тромбоэмболические события у больных с НМЛЖ и синусовым ритмом: только у 4 из 229 пациентов случился инсульт, при этом у 2 больных также имелось снижение ФВ [17]. Авторы пришли к выводу, что из-за низкого риска инсульта и эмболических событий рутинное назначение антикоагулянтов представляется нецелесообразным у пациентов с изолированным синдромом НМЛЖ.

В регистр больных с НМ ФГБУ ГНИЦ ПМ были включены 54 пациента, у 17 больных случились следующие тромбоэмболические осложнения: ОНМК/транзиторная ишемическая атака (n=13), эмболии в магистральные артерии (n=13), эмболический инфаркт миокарда (n=3), а также у 2 пациентов визуализировался тромбоз ЛЖ без развития эмболий. При этом у 84% с тромбоэмболическими событиями были выявлены признаки систолической дисфункции, а у 65% была зарегистрирована ФП. Учитывая актуальность первичной профилактики тромбоэмболий у пациентов с НМЛЖ, стоит отметить терапию, на фоне которой

Рис. 2. ЭхоКГ. Множественные тромбы в полости ЛЖ (парастернальная позиция по короткой и длинной оси).



случились тромбоэмболические осложнения: 2 пациента находились на терапии ацетилсалициловой кислотой 100 мг/сут, 1 – на терапии варфарином с уровнем МНО менее терапевтической дозы, 14 – не получали терапии антикоагулянтами/дезагрегантами. Применительно к вторичной профилактике тромбоэмболий необходимо отметить, что повторные тромбозы/тромбоэмболии случились у 3 больных на фоне отмены варфарина или снижения терапевтической дозы.

Результаты нашего наблюдения подтвердили мнения зарубежных исследователей о необходимости назначения антикоагулянтов для постоянного приема пациентам с тромбоэмболическими событиями в анамнезе, а также группе больных с повышенным риском эмболий: наличием систолической дисфункции или ФП. Кроме того, со-

гласно нашему исследованию, дополнительным ФР эмболий у пациентов с НМ является острый/подострый миокардит. Открытым остается вопрос о применении антикоагулянтов в качестве первичной профилактики у пациентов с большими зонами НМ и сохраненной ФВ ЛЖ – в нашем регистре находятся под наблюдением больные с перенесенным ОНМК при нормальной систолической функции ЛЖ.

Заключение

Представленный клинический случай достаточно ярко продемонстрировал разновидность тромбоэмболических осложнений при НМ: за короткий срок у 1 пациента случились ОНМК, повторные эмболии в обе подколенные артерии и левую плечевую артерию. Стоит отметить, что у больного отсутствовали предсердные нарушения ритма сердца, однако имелась тяжелая систолическая дисфункция. В момент развития эмболий и повторного тромбоза ЛЖ пациент находился без приема антикоагулянтов. Согласно современным представлениям терапия антикоагулянтами необходима пациентам с НМЛЖ при наличии ФР тромбоэмболических осложнений, таких как тромбоз в анамнезе, систолическая дисфункция или ФП. Если больной имеет нормальную ФВ, у него нет ФП или тромбоза ЛЖ, то назначение антикоагулянтов в настоящий момент представляется нецелесообразным.

Литература/References

- Weiford BC, Subbarao VD, Mulhern KM. Noncompaction of the ventricular myocardium. *Circulation* 2004; 109: 2965–71.
- Sedmera D, Pexieder T, Vuillemin M et al. Developmental patterning of the myocardium. *Anat Rec* 2000; 258: 319–37.
- Ker J, Van Der Merwe C. Isolated left ventricular noncompaction as a cause of thromboembolic stroke: a case report and review. *Cardiovasc J S Afr* 2006; 17: 146–7.
- Ritter M, Oechslin E, Sutsch G et al. Isolated noncompaction of the myocardium in adults. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 26–31.
- Hascelik S, Yalnizoglu D, Kafali G et al. Stroke owing to noncompaction of myocardium. *J Child Neurol* 2003; 18: 437–9.
- Stollberger C, Finsterer J. Thrombi in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction: review of the literature. *Acta Cardiol* 2004; 59: 341–4.
- Stollberger C, Finsterer J. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction and stroke or embolism. *Cardiology* 2005; 103: 68–72.
- Eilen D, Peterson N, Karkut C, Movahed A. Isolated non-compaction of the left ventricular myocardium: a case report and literature review. *Echocardiography* 2008; 25 (7): 755–61.
- Oechslin EN, Attenhofer Jost CH, Rojas JR et al. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36 (2): 493–500.
- Myasnikov RP, Blagova OV, Kulikova OV et al. The specifics of noncompacted cardiomyopathy manifestation. *Cardiovasc Ther Prevent* 2015; 14 (5): 78–82.
- Cevik C, Shah N, Wilson JM, Stainback RE. Multiple left ventricular: in a patient with left ventricular noncompaction. *Tex Heart Inst J* 2012; 39 (4): 550–3.
- Stöllberger C, Blazek G, Dobias C et al. Frequency of stroke and embolism in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Am J Cardiol* 2011; 108 (7): 1021–3.
- Ritter M, Oechslin E, Sutsch G et al. Isolated noncompaction of the myocardium in adults. *Mayo Clin Proc* 1997; 72 (1): 26–31.
- Yelamanchili P, Nanda NC, Patel V et al. Live/real time three-dimensional echocardiographic demonstration of left ventricular noncompaction and thrombi. *Echocardiography* 2006; 23 (8): 704–6.
- Cevik C, Stainback RE. Isolated left ventricular noncompaction in a 90-year-old man. *Tex Heart Inst J* 2012; 39 (2): 255–7.
- Stöllberger C, Wegner C, Finsterer J. CHADS2- and CHA2DS2VASc scores and embolic risk in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22 (6): 709–12.
- Fazio G, Corrado G, Zachara E et al. Anticoagulant drugs in noncompaction: a mandatory therapy? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008; 9 (11): 1095–7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мясников Роман Петрович – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. клин. кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ ГНИЦ ПМ. E-mail: RMyasnikov@gnicpm.ru

Куликова Ольга Викторовна – врач-кардиолог ФГБУ ГНИЦ ПМ

Харлап Мария Сергеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. клин. кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ ГНИЦ ПМ

Корецкий Сергей Николаевич – канд. мед. наук, врач функциональной диагностики ФГБУ ГНИЦ ПМ

Андреевко Елена Юрьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. клин. кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ ГНИЦ ПМ

Мершина Елена Александровна – канд. мед. наук, зав. отд. томографии ФГАУ Лечебно-реабилитационный центр, доц. каф. лучевой диагностики, лучевой терапии и мед. физики ФГБОУ ДПО РМАНПО

Синицын Валентин Евгеньевич – д-р мед. наук, проф., рук. Центра лучевой диагностики ФГАУ Лечебно-реабилитационный центр, проф. каф. лучевой диагностики, лучевой терапии и мед. физики ФГБОУ ДПО РМАНПО

Бойцов Сергей Анатольевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ ГНИЦ ПМ

Молекулярно-генетическая диагностика предрасположенности к развитию ишемической болезни сердца: современное состояние проблемы

А.Н.Мешков[✉], Н.В.Щербакова

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) продолжает оставаться ведущей причиной заболеваемости и смертности среди взрослого населения Российской Федерации. По этой причине выявление и лечение лиц с высоким риском развития ИБС являются одними из важных направлений профилактической медицины. Однако дальнейшее развитие профилактической медицины в XXI в., по-видимому, невозможно без использования индивидуальных данных о генетике пациента. Вклад наследственности в развитие ИБС, по данным исследований, проведенных на моно- и дизиготных близнецах и в семьях больных с ИБС, варьирует от 30 до 80%. Тем не менее фактор отягощенной наследственности совершенно не учитывается в основных системах стратификации риска развития ИБС и ее осложнений. В настоящее время молекулярно-генетическая диагностика рекомендована для обнаружения моногенных форм ИБС и моногенных заболеваний с высоким риском развития ИБС, таких как семейная гиперхолестеринемия, наследственный дефицит аполипопротеина С-II и др. В то же время генетическое тестирование полигенных форм ИБС не рекомендовано, поскольку, несмотря на выявление на сегодняшний день большого количества генов и однонуклеотидного полиморфизма (SNP – Single nucleotide polymorphism), ассоциированных с ИБС, каждый по отдельности генетический вариант имеет слабое влияние на развитие ИБС, объясняет очень малую долю наследственности в развитии заболевания и, таким образом, имеет ограниченную предсказательную ценность. Одним из решений повышения предсказательной ценности генетического тестирования является объединение информации о нескольких SNP в единую систему оценки риска, так называемую шкалу генетического риска. В данном обзоре представлена современная информация о молекулярно-генетических основах ИБС и возможностях генетической диагностики предрасположенности к ее развитию.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, факторы риска, наследственность, SNP, шкала генетического риска.

[✉] meshkov@lipidclinic.ru

Для цитирования: Мешков А.Н., Щербакова Н.В. Молекулярно-генетическая диагностика предрасположенности к развитию ишемической болезни сердца: современное состояние проблемы. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (12): 22–26.

Molecular genetic diagnosis of predisposition to the development of coronary heart disease: modern state of the problem

A.N.Meshkov[✉], N.V.Shcherbakova

State Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101000, Russian Federation, Moscow, Petroverigskii per., d. 10, str. 3

Coronary heart disease (CHD) remains the leading cause of morbidity and mortality in the adult population of the Russian Federation. For this reason, detection and treatment of people at high risk for coronary heart disease are some of the important areas of preventive medicine. However, further development of preventive medicine in the XXI century., Seems to be impossible without the use of personal data on the patient's genetics. The contribution of heredity in the development of coronary heart disease, according to research carried out on mono- and dizygotic twins in the families of patients with coronary artery disease, ranges from 30 to 80%. Nevertheless the family history factor is completely ignored in the major risk stratification systems for coronary artery disease and its complications. Currently, molecular genetic diagnosis is recommended for the detection of monogenic forms of ischemic heart disease and monogenic diseases with a high risk of CHD, such as familial hypercholesterolemia, a hereditary deficiency of apolipoprotein C-II and others. At the same time, genetic testing polygenic CHD forms is not recommended because, despite revealing today a large number of genes and the SNP, associated with coronary artery disease, each individual genetic variant has little effect on the development of coronary heart disease, says a very small share of heredity in the development of the disease and thus has limited predictive value. One solution to improve the predictive value of genetic testing is to combine the information of several SNP in a single risk assessment system of the so-called genetic risk scale. In this review of the current information about the molecular and genetic basis of coronary heart disease and the possibility of genetic diagnosis of predisposition to its development.

Key words: coronary heart disease, atherosclerosis, risk factors, heredity, the SNP, scale genetic risk.

[✉] meshkov@lipidclinic.ru

For citation: Meshkov A.N., Shcherbakova N.V. Molecular genetic diagnosis of predisposition to the development of coronary heart disease: modern state of the problem. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (12): 22–26.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) продолжает оставаться ведущей причиной заболеваемости и смертности среди взрослого населения Российской Федерации [1, 2]. По этой причине выявление и лечение лиц с высоким риском развития ИБС являются одними из важных направлений профилактической медицины. Идентификация главных факторов риска развития ИБС была получена в крупных проспективных когортных исследованиях, таких как The Framingham Heart Study и The Seven Countries Study. Это модифицируемые факторы риска (ФР) – дислипидемия, повышенное артериальное давление, курение, и немодифицируемые – мужской пол, возраст и отягощенная наследственность. Вклад наследственности в развитие ИБС, по данным исследований, проведенных на моно- и дизиготных близнецах и в семьях пациентов с ИБС, варьирует от 30 до 80% [3, 4]. Однако фактор отягощенной наследственности совершенно не учитывается как в основных системах стратификации риска развития ИБС и ее ослож-

нений, таких как американская Framingham и европейская SCORE, так и в ряде других менее известных [5]. Дальнейшее развитие профилактической медицины в XXI в., по-видимому, невозможно без использования индивидуальных данных о генетике пациента. В пользу подобного соображения свидетельствует, с одной стороны, ограниченность современных систем стратификации риска в предсказании вероятности развития мультифакториальных заболеваний, таких как ИБС и ее осложнения, а с другой – прогресс в области генетики человека в последние два десятилетия. Секвенирование первого генома человека и последовавшее за ним стремительное развитие технологий, вызвавших существенное снижение стоимости генетического анализа и ускорение сроков его проведения, сделали возможным широкое внедрение методов генетической диагностики в научных исследованиях и практической медицине [6]. В ближайшем будущем необходим переход от краткосрочных моделей профилактики к оценке пожизненного риска развития заболеваний, связанных с

атеросклерозом сердечно-сосудистой системы уже при рождении человека [7]. В данном обзоре представлена современная информация о молекулярно-генетических основах ИБС и возможности генетической диагностики предрасположенности к ее развитию. Информативная предназначена как для практикующих врачей (терапевтов, кардиологов, кардиохирургов), так и научных сотрудников.

Молекулярно-генетические основы развития ИБС Моногенные формы ИБС

Первые исследования в области генетики развития ИБС выявили гены, мутации которых вызывают моногенные формы ИБС (*ST6GALNAC5*, *CYP27A1*, *MEF2A* и *LRP6*), и моногенные заболевания с высоким риском развития ИБС, такие как семейная гиперхолестеринемия – СГХС (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*), наследственный дефицит аполипопротеина С-II и ряд других (более подробно можно ознакомиться в обзоре X.Dai и соавт.) [8]. Однако если большинство указанных моногенных заболеваний встречается редко, то в случае с СГХС все обстоит иначе – это одно из самых частых наследственных заболеваний с частотой в открытых популяциях 1 случай на 200 [9].

СГХС – наследственное аутосомно-доминантное нарушение метаболизма липопротеинов (ЛП), характеризующееся высоким содержанием в плазме крови ЛП низкой плотности (ЛПНП), наличием кожных и сухожильных ксантом и высоким риском раннего развития ИБС. СГХС может быть обусловлена мутациями нескольких генов: гена рецептора к ЛПНП – *LDLR*, гена аполипопротеина В-100, гена *PCSK9*, кодирующего конвертазу. Изменения в этих генах имеют доминантный тип наследования и проявляются клинически как гетеро- и гомозиготные формы СГХС, а изменения в гене *LDLRAP1* имеют рецессивный тип наследования и клинически проявляются только как гомозиготная форма СГХС [9, 10]. Гетерозиготная форма СГХС считается одним из самых частых наследственных заболеваний с частотой 1 случай на 200 в открытой популяции. Гомозиготная форма СГХС является не только более тяжелой, но и значительно более редкой – 1 случай на 1 млн населения. Клинические критерии СГХС включают в себя: высокий уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП плазмы крови, семейный анамнез ГХС, особенно случаи ГХС у детей, отложение холестерина в экстравакулярных тканях в виде ксантом сухожилий или липоидной дуги роговицы и раннее развитие ИБС у пациента или его родственников [9, 10].

ГХС у больных с гетерозиготной формой СГХС отмечается с рождения, и ее выраженность нарастает с возрастом. В целом уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП у этих пациентов вдвое выше, чем у здоровых людей, триглицериды не повышены, а уровень холестерина ЛП высокой плотности обычно снижен. И по этой причине ИБС является основной причиной смерти больных с гетерозиготной формой СГХС. Стандартизованный показатель смертности мужчин и женщин в возрастной группе 20–74 года повышен в 4–8 раз. Анализ выживаемости в российских семьях с СГХС показал, что без лечения выживаемость лиц обоего пола была существенно снижена, особенно среди мужчин. Медиана: у мужчин 53 (95% доверительный интервал 49,2–56,8) и у женщин 62 года (95% доверительный интервал 59,2–64,8) [11, 12].

Таким образом, СГХС представляет важную проблему для здравоохранения, поскольку без ранней диагностики и своевременного лечения большинство пациентов трудоспособного возраста становятся инвалидами или умирают. Генетическая диагностика является «золотым стандартом» в диагностике моногенных заболеваний. Выявление патогенной мутации в 1 из 3 генов *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* становится основанием для постановки диагноза гетерозиготной формы СГХС. В рекомендациях European Society of Cardio-

logy/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) 2016 г. по лечению дислипидемий генетическая диагностика рекомендована для постановки диагноза СГХС и при проведении каскадного скрининга в семьях пациентов с СГХС (класс I, уровень C) [9].

Гены, ассоциированные с развитием ИБС

Исследования ассоциаций кандидатных генов и полногеномный анализ ассоциаций (GWAS – Genome-Wide Association Studies), проведенные на больших выборках больных, а также метаанализы на основе этих исследований установили большое количество генных локусов, связанных с развитием ИБС. В 2013 г. были опубликованы данные крупного метаанализа объединенных научных групп The CARDIoGRAMplusC4D Consortium. В анализ были включены данные из исследований геномных ассоциаций на 63 746 пациентах с ИБС и 130 681 – без ИБС. Было выявлено 104 однонуклеотидных полиморфизма (SNP – Single nucleotide polymorphism) из 46 генных локусов, независимо ассоциированных с ИБС. Из 46 генных локусов 12 были связаны с липидным обменом, 5 – с уровнем артериального давления. Функция других генных локусов ранее была неизвестна. Пациенты с сахарным диабетом типа 2 имели в 1,5–2 раза повышенный риск развития ИБС, тем не менее из 46 генных локусов ни один не был ассоциирован с развитием сахарного диабета типа 2 или связан с метаболизмом глюкозы [13].

В 2015 г. данные The CARDIoGRAMplusC4D Consortium были объединены с данными проекта The 1000 Genomes Project и был проведен новый метаанализ данных, направленный на выявление новых генных локусов, ассоциированных с ИБС, и определение роли редких вариантов в геноме в развитии ИБС.

В анализ вошли данные 60 801 пациента с ИБС и 123 504 больных без ИБС. Всего анализировались ассоциации с развитием ИБС 6,7 млн частых SNP и 2,7 млн редких SNP. Было обнаружено 202 SNP в 109 генных локусах, ассоциированных с развитием ИБС [14].

Однако, несмотря на обнаружение на сегодняшний день большого количества генов и SNP, ассоциированных с ИБС, каждый по отдельности генетический вариант имеет слабое воздействие на развитие ИБС, объясняет очень малую долю наследственности в развитии заболевания и, таким образом, имеет ограниченную предсказательную ценность [15]. И как следствие, в Европейских рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний генетическое тестирование предрасположенности к развитию ИБС не рекомендовано (класс III, уровень B) [5]. Одним из решений повышения предсказательной ценности генетического тестирования является объединение информации о нескольких SNP в единую систему оценки риска, часто называемую как шкала генетического риска (ШГР). Создание ШГР в настоящее время стало полезным инструментом для прогнозирования индивидуального риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на основе генетических данных [16].

Мультилокусные ШГР развития ИБС Принципы создания ШГР

По сути создание ШГР включает в себя определение списка SNP, входящих в ШГР, и суммирование количества неблагоприятных аллелей по этим SNP у каждого пациента. Наиболее распространенный метод суммирует количество неблагоприятных аллелей риска, так что физическое лицо имеет (0, 1 или 2) по каждому локусу. Альтернативная схема присваивает гетерозиготному состоянию (т.е. Aa) значение 0, гомозиготному состоянию без риска – значение (-1) и гомозиготному состоянию с максимальным риском – значение (1). В более сложных вариантах ШГР могут применяться индивидуальные коэффициенты

для каждого SNP, повышая или снижая вклад SNP в сумму общего риска.

Выбор SNP

Первый шаг по созданию ШГР – это выбор SNP, ассоциированных с риском развития заболевания. Хотя ранние ШГР развития ССЗ включали SNP из ассоциативных исследований среди генов-кандидатов [17, 18], большинство современных ШГР включает SNP, ассоциация которых с заболеванием выявлена в исследованиях полногеномных ассоциаций (GWAS). Стандартом считается использование SNP, ассоциированных с заболеванием со значением достоверности ($p < 5 \times 10^{-8}$), полученным в крупных исследованиях полногеномных ассоциаций и метаанализах на их основе, таких как приведенные нами. Как правило, исследования на основе метаанализов также включают в себя фазу репликации, что еще больше усиливает надежность выводов. Выбор SNP из крупного метаанализа считается «золотым стандартом», менее предпочтительна стратегия выбора SNP из одиночного исследования полногеномных ассоциаций, в случаях если метаанализ по данному заболеванию не проводился. Подавляющее большинство ШГР включает в себя только частые SNP (с частотой минорного аллеля более 5%), поскольку метаанализ, как правило, не имеет достаточную мощность для выявления эффектов от более редких вариантов [16].

Определение индивидуального коэффициента каждого SNP

В ситуации, когда индивидуальные коэффициенты отсутствуют в формуле расчета риска, исследователи исходят из предположения, что каждый SNP имеет одинаковый риск. Тем не менее для большинства комплексных заболеваний вклад каждого SNP варьируется (см. например, [13]). Таким образом, ШГР часто строятся путем ввода в формулу расчета индивидуальных коэффициентов для каждого SNP, определенных по величине эффекта, показанного тем или иным SNP в результате проведения метаанализа, придавая большее значение аллелям с более сильными эффектами. Наличие коэффициентов может увеличить статистическую мощность ШГР по сравнению с простой формулой при условии, что они точно определены [16]. Потенциальным недостатком SNP, выбранных на основе результатов опубликованных метаанализов, является тот факт, что многие метаанализы для комплексных заболеваний были проведены исключительно в европейской популяции, это ограничивает применение ШГР, созданных на их основе в других популяциях. Поскольку влияние SNP в значительной степени связано с конкретной популяцией по целому ряду причин, включая:

- 1) этнические особенности генетической изменчивости;
- 2) различия частот аллеля в этнических группах;
- 3) разные типы неравновесного сцепления этнически специфических SNP.

Именно поэтому использование ШГР наиболее ценно в популяциях, для которых проводился полногеномный анализ ассоциаций. Демографически специфические факторы, такие как возраст, пол и демография, тоже могут быть важными факторами для выбора SNP и их индивидуальных коэффициентов [16].

Примеры использования ШГР для оценки риска развития ИБС

В крупном проспективном исследовании на финской популяции, включавшем 24 124 пациента без документированной ИБС со средним сроком наблюдения 12 лет, оценивалась добавочная эффективность ШГР, состоявшей из 28 SNP в реклассификации степени риска по сравнению с системой стратификации риска Framingham на развитие ИБС, инфаркта миокарда и ССЗ в целом. Добавление гене-

тической информации к традиционным ФР и семейному анамнезу по развитию ССЗ улучшило оценку риска развития ИБС (С-индекс 0,856 против 0,851; $p=0,0002$) и других конечных точек (ССЗ: С-индекс 0,840 против 0,837; $p=0,0004$ и инфаркт миокарда: С-индекс 0,859 против 0,855; $p=0,001$). Использование данной ШГР в стандартной популяции из 100 тыс. человек при проведении генетического скрининга среди субъектов со средним риском развития ИБС позволит дополнительно выявить 2144 (12%) пациента высокого риска и потенциально предотвратить 135 случаев ИБС в течение 14 лет [19].

В другом крупном проспективном исследовании на шведской популяции, включавшем 10 612 пациентов без документированной ИБС со средним сроком наблюдения 4,3 года, оценивалась добавочная эффективность ШГР, состоявшей из 46 SNP в реклассификации степени риска по сравнению с системой стратификации риска Framingham на развитие ИБС. Данная ШГР была независимым ФР развития ИБС (отношение шансов 1,52; $p < 0,001$) и позволила установить дополнительно 4,9% пациентов высокого риска ($p=0,017$) [20]. В обоих проспективных исследованиях при использовании моделей с учетом ШГР точность оценки риска развития ИБС повышалась по сравнению с моделями, основанными только на традиционных ФР.

Заключение

Развитие профилактической медицины в XXI в., по-видимому, невозможно без использования индивидуальных данных о генетике пациента. В пользу этого соображения свидетельствует, с одной стороны, ограниченность современных систем стратификации риска в предсказании вероятности развития мультифакториальных заболеваний, таких как ИБС и ее осложнения, а с другой – прогресс в области генетики человека в последние два десятилетия. Вклад наследственности в развитие ИБС, по данным исследований, проведенных на моно- и дизиготных близнецах и в семьях пациентов с ИБС, варьирует от 30 до 80%. Молекулярно-генетическая диагностика рекомендована для обнаружения моногенных форм ИБС и моногенных заболеваний с высоким риском развития ИБС, таких как СГХС, наследственный дефицит аполипопротеина С-II и др. В то же время генетическое тестирование полигенных форм ИБС не рекомендовано, поскольку, несмотря на выявление на сегодняшний день большого количества генов и SNP, ассоциированных с ИБС, каждый по отдельности генетический вариант имеет слабое воздействие на развитие ИБС, объясняет очень малую долю наследственности в развитии заболевания и, таким образом, имеет ограниченную предсказательную ценность. Одним из решений повышения предсказательной ценности генетического тестирования является объединение информации о нескольких SNP в единую систему оценки риска, так называемую ШГР. При использовании моделей с учетом ШГР точность оценки риска развития ИБС повышается по сравнению с моделями, основанными только на традиционных ФР.

Литература/References

1. Бойцов С.А., Болотова Е.В., Самородская И.В., Иноземцев Е.С. Взаимосвязь региональных уровней смертности от ишемической болезни сердца с социально-экономическими факторами в Российской Федерации. Пробл. соц. гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2016; 24 (2): 68–73. / Boytsov S.A., Bolotova E.V., Samorodskaya I.V., Inozemtsev E.S. Vzaimosv'яз' regional'nykh urovnei smertnosti ot ishemicheskoi bolezni serdtsa s sotsial'no-ekonomicheskimi faktorami v Rossiiskoi Federatsii. Probl. sots. gigieny, zdravookhraneniia i istorii meditsiny. 2016; 24 (2): 68–73. [in Russian]
2. Бойцов С.А., Самородская И.В. Динамика сердечно-сосудистой смертности среди мужчин и женщин в субъектах Российской Федерации (2002–2011 гг.). Кардиология. 2014; 54 (4): 4–9. / Boytsov S.A., Samorodskaya I.V. Dinamika serdchno-sosudistoi smertnosti sredi muzhchin i zhenshchin v sub'ektakh Rossiiskoi Federatsii (2002–2011 gg.). Kardiologiya. 2014; 54 (4): 4–9. [in Russian]

3. Marenberg ME, Risch N et al. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *N Engl J Med* 1994; 330 (15): 1041–6.
4. Mayer B, Erdmann J, Schunkert H. Genetics and heritability of coronary artery disease and myocardial infarction. *Clin Res Cardiol* 2007; 96 (1): 1–7.
5. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23 (11): NP1–NP96.
6. Сидонец И.В., Мешков А.Н. Генетические аспекты диагностики в профилактической медицине. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2014; 13 (4): 75–80. / Sidonets I.V., Meshkov A.N. Geneticheskie aspekty diagnostiki v profilakticheskoj meditsine. *Kardiovask. terapiia i profilaktika*. 2014; 13 (4): 75–80. [in Russian]
7. Antiochos P, Marques-Vidal P, Vollenweider, P. Genetic Scores and Prediction of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Moving From Short-Term to Lifetime Risk Assessment. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67 (21): 2558–9. <https://DOI.org/10.1016/j.jacc.2016.02.077>
8. Dai X, Wiernek S, Evans JP, Runge MS. Genetics of coronary artery disease and myocardial infarction. *World J Cardiol* 2016; 8 (1): 1–23.
9. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016.
10. Кухарчук В.В., Малышев П.П., Мешков А.Н. Семейная гиперхолестеринемия: современные аспекты диагностики, профилактики и терапии. Кардиология. 2009; 49 (1): 76–83. / Kukharchuk V.V., Malyshev P.P., Meshkov A.N. Semeinaia giperkholesterinemii: sovremennye aspekty diagnostiki, profilaktiki i terapii. *Kardiologiya*. 2009; 49 (1): 76–83. [in Russian]
11. Мешков А.Н., Малышев П.П., Кухарчук В.В. Семейная гиперхолестеринемия в России: генетическая и фенотипическая характеристика. *Терапевт. арх.* 2009; 81 (9): 23–8. / Meshkov A.N., Malyshev P.P., Kukharchuk V.V. Semeinaia giperkholesterinemii v Rossii: geneticheskai i fenotipicheskai kharakteristika. *Terapevt. arkh.* 2009; 81 (9): 23–8. [in Russian]
12. Малышев П.П., Рожкова Т.А., Соловьева Е.Ю. и др. Развитие ишемической болезни сердца при гетерозиготной форме семейной гиперхолестеринемии. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2006; 5 (5): 5–13. / Malyshev P.P., Rozhkova T.A., Solov'eva E.Yu. et al. Razvitie ishemicheskoi bolezni serdtsa pri geterozigotnoi forme semeinoi giperkholesterinemii. *Kardiovask. terapiia i profilaktika*. 2006; 5 (5): 5–13. [in Russian]
13. Deloukas P, Kanoni S, Willenborg C et al. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet* 2013; 45 (1): 25–33. DOI: 10.1038/ng.2480.
14. Nikpay M, Goel A, Won HH et al. A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat Genet* 2015; 47 (10): 1121–30. DOI: 10.1038/ng.3396.
15. Wray NR, Goddard ME, Visscher PM. Prediction of individual genetic risk to disease from genome-wide association studies. *Genome Res* 2007; 17 (10): 1520–8.
16. Smith JA, Ware EB, Middha P et al. Current Applications of Genetic Risk Scores to Cardiovascular Outcomes and Subclinical Phenotypes. *Curr Epidemiol Rep* 2015; 2 (3): 180–90.
17. Morrison AC, Bare LA, Chambless LE et al. Prediction of coronary heart disease risk using a genetic risk score: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* 2007; 166 (1): 28–35.
18. Brautbar A, Pompeii LA, Dehghan A et al. A genetic risk score based on direct associations with coronary heart disease improves coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), but not in the Rotterdam and Framingham Offspring Studies. *Atherosclerosis* 2012; 223 (2): 421–6.
19. Tikkanen E, Havulinna AS, Palotie A et al. Genetic Risk Prediction and a 2-Stage Risk Screening Strategy for Coronary Heart Disease Significance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33 (9): 2261–6.
20. Ganna A, Magnusson PKE, Pedersen NL et al. Multilocus genetic risk scores for coronary heart disease prediction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33 (9): 2267–72. <https://DOI.org/10.1161/ATVBAHA.113.301218>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мешков Алексей Николаевич – канд. мед. наук, рук. лаб. молекулярной генетики ФГБУ ГНИЦ ПМ. E-mail: meshkov@lipidclinic.ru
Щербакова Наталья Владимировна – мл. науч. сотр. лаб. молекулярной генетики ФГБУ ГНИЦ ПМ

Результаты апробации автоматизированной системы для проведения диспансеризации и профилактических медицинских осмотров

В.А.Егоров[✉], Л.Ю.Дроздова, А.М.Калинина

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

В структурах медицинской профилактики лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) нескольких регионов проведена апробация программного продукта с функциями автоматического анализа анкет на выявление хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) и факторов риска (ФР) их развития и автоматическим учетом ФР, выявленных по результатам анкетирования и обследования в рамках I этапа диспансеризации. Автоматизация перечисленных процессов позволила значительно повысить установление ФР развития ХНИЗ.

Цель исследования: оценить результативность системы автоматизации процессов выявления, оценки и учета ФР, а также определения показаний к методам II этапа диспансеризации в соответствии с требованиями порядка, утвержденного приказом Минздрава России от 3 февраля 2015 г. №36ан.

Материалы и методы. В период июль–сентябрь 2015 г. в рамках проведения диспансеризации отдельных групп взрослого населения на базе отделений и кабинетов медицинской профилактики в трех областях Центрального федерального округа с применением специально разработанного программного обеспечения, адаптированного к действующим нормативно-методическим требованиям, произведены сбор и статистический анализ данных. Проанализирована частота выявления ФР и других патологических состояний, повышающих вероятность развития ХНИЗ, по результатам программной и рутинной обработки анкет и результатам обследования в рамках I этапа диспансеризации выполнен сравнительный анализ данных отчетных форм №131 (таб. 4000 – часть формы №131), сформированных рутинным способом и программными средствами.

Результаты. При сравнении данных отчетных форм №131, сформированных в ЛПУ на основании рутинной и программной интерпретации анкет, сопоставимые данные были получены только относительно выявляемости факта курения табака – 12,6% при программном анализе против 11,3% при анализе, выполненном врачами. Другие ФР и состояния, диагностические критерии которых перечислены в Приложении №2 к порядку проведения диспансеризации, кратко чаще выявлялись при программном анализе анкет и результатов обследования, выполненного в рамках I этапа диспансеризации. Программными средствами ФР нерационального питания был установлен у 79,7% случаев vs 24,7% случаев, определенных врачами; низкой физической активности – 30,8% vs 18,5%; отягощенной наследственности в целом по группе – в 23,5% vs 4,7%; риск пагубного потребления алкоголя – в 3,1% vs 0,5%; риск потребления наркотических и психотропных веществ без назначения врача выявлялся в 1,0% vs 0,1%; диагностические критерии повышенного уровня артериального давления были установлены в 36,5% vs 13,5%; дислипидемия – в 36% vs 18,1%; гипергликемия – в 4,2% vs 3,1%; избыточная масса тела – в 54,8% vs 15,6%, из них в 29,5% vs 16,8% установлено ожирение. При расчете абсолютного сердечно-сосудистого риска, выполненном программными средствами, высокий и очень высокий уровни риска выявлены у 5,1 и 1% прошедших диспансеризацию соответственно.

Заключение: автоматизация процессов выявления, оценки и учета ФР и других патологических состояний повышает качество диспансеризации, снижая вероятность ошибки и влияние субъективного фактора при оценке данных.

Ключевые слова: диспансеризация, профилактика, факторы риска, автоматизированная система учета.

[✉]vegorov@gnicpm.ru

Для цитирования: Егоров В.А., Дроздова Л.Ю., Калинина А.М. Результаты апробации автоматизированной системы для проведения диспансеризации и профилактических медицинских осмотров. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 27–30.

Results of testing of an automated system for clinical examination and preventive medical examinations

V.A.Egorov[✉], L.Yu.Drozдова, A.M.Kalinina

State Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101990, Russian Federation, Moscow, Petroverigskii per., d. 10, str. 3

In the structures of medical prevention in medical institutions (MPI) in several regions the software testing with the functions of automatic analysis of questionnaires to identify chronic non-communicable diseases (NCD) and risk factors (RF) of their development, and the self-view of the FF, identified by the results of questionnaires and surveys within phase I clinical examination was conducted. Automating these processes has significantly increased the establishment of NCD risk factors.

Objective: To evaluate the effectiveness of the automation process of identifying, evaluating and accounting systems' RF and determine the indications for the methods of the II stage of clinical examination in accordance with the requirements of the order, approved by the order of Ministry of Health of Russia from February 3, 2015 №36an.

Materials and methods. In the July–September 2015 period as part of the clinical examination of individual groups of the adult population on the basis of departments and medical prevention offices in three regions of the Central Federal District with the use of specially developed software, adapted to the current regulatory and procedural requirements made collection and statistical analysis of data. Analyzed the incidence of risk factors and other pathological conditions that increase the likelihood of developing NCD, as a result of the program and the routine processing of questionnaires and the survey results as part of Phase I clinical examination of the comparative analysis of the data reporting forms №131 (Tab. 4000) formed routinely and software.

Results. When comparing the data reporting forms №131, created in hospitals on the basis of routine and interpretation software profiles, comparable results were obtained only in relation to the fact of detection of tobacco smoking – 12.6% for software analysis against 11.3% in the analysis, performed by doctors. Other risk factors and conditions, the diagnostic criteria are listed in Appendix №2 to the conduct of the clinical examination, a multiple often identified with software analysis, questionnaires and results of the survey, carried out under Phase I clinical examination. Programmatically RF malnutrition was established in 79.7% of cases vs 24.7% of cases, certain physicians; low physical activity – 30.8% vs 18.5%; family history in the whole group – in 23.5% vs 4.7%; the risk of harmful alcohol consumption – to 3.1% vs 0.5%; the risk of the use of narcotic and psychotropic substances without a doctor's prescription was detected in 1.0% vs 0.1%; Diagnostic criteria for elevated blood pressure levels have been established in 36.5% vs 13.5%; dyslipidemia – 36% vs 18.1%; hyperglycemia – in 4.2% vs 3.1%; overweight – at 54.8% vs 15.6%, of them 29.5% vs 16.8% established obesity. When calculating the absolute cardiovascular risk, performed by software, high and very high levels of risk found at 5.1 and 1%, respectively, the last check-up.

Conclusion: the automation of the processes of identification, assessment and accounting of RF and other pathological conditions improves the quality of the clinical examination, reducing the likelihood of errors and the effect of subjective factors in evaluating the data.

Key words: clinical examination, prevention, risk factors, an automated accounting system.

[✉]vegorov@gnicpm.ru

For citation: Egorov V.A., Drozdova L.Yu., Kalinina A.M. Results of testing of an automated system for clinical examination and preventive medical examinations. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 27–30.

Результаты первых лет внедрения в практику первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) масштабной диспансеризации показали диагностическую значимость методологии выявления хронических неинфек-

ционных заболеваний (ХНИЗ) и риска их развития, а также акцентировали внимание на направлениях, требующих совершенствования для повышения полноты и качества медицинского обследования в рамках диспансеризации

Рис. 1. Частота выявления ФР при рутинной и программной интерпретации данных.

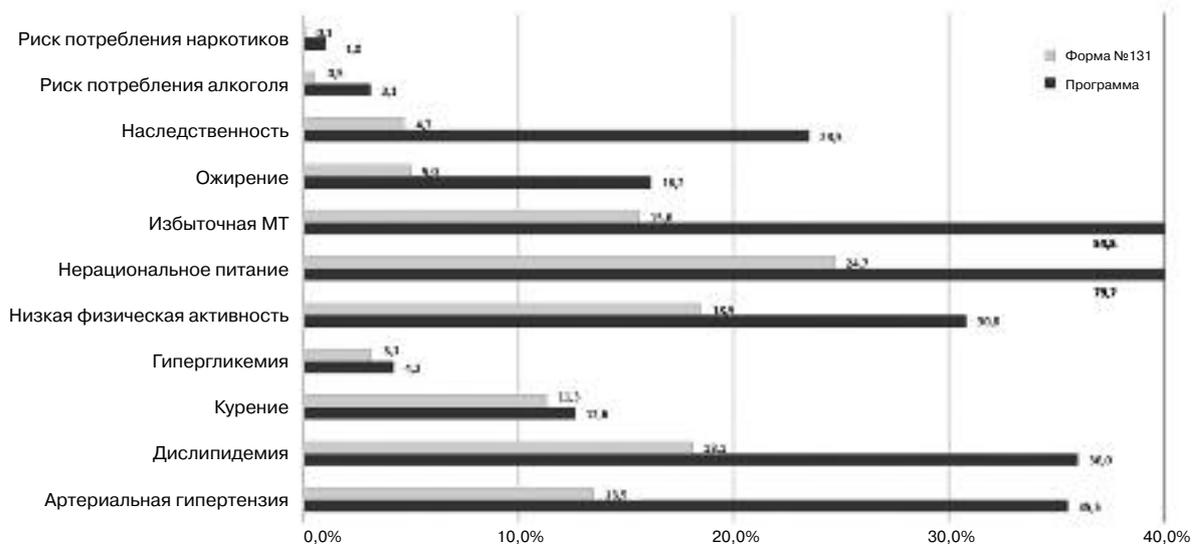


Рис. 2. Частота выявления показаний к методам II этапа диспансеризации при рутинной и программной интерпретации данных.

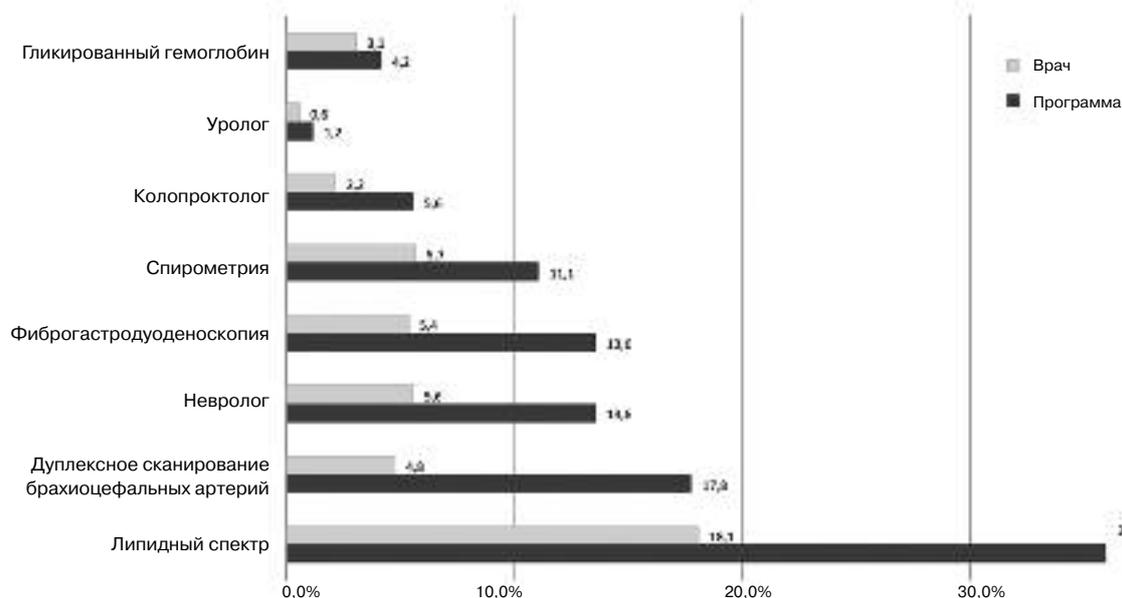


Таблица 1. Половозрастная характеристика обследованных

	Абс.	%	Средний возраст, лет	Возрастной интервал, лет
Всего	1427	100	48,4±17,5	21–96
Мужчины	443	31,04	44,9±16,6	21–87
Женщины	984	68,96	49,9±17,7	21–96

Таблица 2. Распределение лиц основной группы по возрастным группам и группам здоровья

Возраст, лет	Абс.	%
21–39	548	38,4
42–60	508	35,6
Старше 63	371	26,0
<i>Группа здоровья</i>		
I	559	39,2
II	97	6,8
IIIa	634	44,4
IIIб	137	9,6

[1–4]. По данным мониторинга качества проведения диспансеризации, осуществляемого ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, общими проблемами для лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) ПМСП многих регионов России, требующими контроля и детального анализа причин, стали низкая частота выявления модифицируемых факторов риска (ФР) ХНИЗ и суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР), а также низкая частота направления пациентов на углубленное обследование как в рамках II этапа диспансеризации, так и вне ее рамок [5, 6].

Необходимость глубокого изучения этих проблем стала еще актуальнее после публикации в 2014 г. данных эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, выполненного в представительных выборках взрослого населения в воз-

расте 25–64 лет 11 регионов Российской Федерации, и данных официальной статистической отчетности по отчетным формам учета диспансеризации (форма №131/о) согласно приказу Минздрава России от 21 июня 2013 г. №382н [7]. Так, частота обнаружения модифицируемых ФР ХНИЗ и высокого суммарного ССР, по данным отчетных форм учета диспансеризации, по ряду показателей оказалась в разы ниже, чем регистрировалась в рамках исследования ЭССЕ-РФ [8].

Объяснить причины таких различий отчасти позволил анализ результатов пилотного проекта, который выполнен нами в рамках работ по созданию программного комплекса автоматизации процесса диспансеризации, разработанного для облегчения задач участковых врачей-терапевтов и врачей-терапевтов отделений медицинской профилактики на всех этапах проведения диспансеризации и профилактических осмотров.

Цель исследования

Изучить результативность программного обеспечения, содержащего алгоритмы принятия решений (программируемые решающие правила принятия тактических врачебных решений, основанные на актуальных нормативно-методических документах) при выявлении, учете и оценке ФР и других патологических состояний, повышающих вероятность развития ХНИЗ в соответствии с диагностическими критериями Приложения №2 к порядку проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения, утвержденного приказом Минздрава России от 3 февраля 2015 г. №36н (далее – Порядок), а также показаний для направления на II этап диспансеризации, составления отчетных форм, оптимизации процесса проведения диспансеризации и использования разработанного программного обеспечения при динамической оценке качества диспансеризации [9].

Материалы и методы

Работа выполнялась в рамках соглашения о научно-практическом сотрудничестве между ФГБУ ГНИЦ ПМ и Управлением здравоохранения Тамбовской области, а также в рамках проведения мониторинговых мероприятий в Тульской и Рязанской областях, инициированных Минздравом России. В мае–июне 2015 г. проведены работы по разработке специального программного обеспечения, адаптированного к действующим нормативно-методическим требованиям, регламентирующим процесс диспансеризации и профилактических осмотров. В период июль–сентябрь 2015 г. проведена апробация разработанного программного обеспечения, автоматизирующего процессы, которые выполняются в кабинете и отделении медицинской профилактики в рамках диспансеризации и профилактических осмотров (ведение и оформление документации, формирование отчетов и статистики, сбор и статистический анализ данных по ФР развития ХНИЗ, расчет индекса массы тела – ИМТ, абсолютного суммарного ССР, индекса курящего человека и определение показаний ко II этапу диспансеризации на основании данных анкетирования, антропометрии, показателей уровня артериального давления – АД, холестерина, глюкозы, внутриглазного давления).

Программное обеспечение было установлено в отделения и кабинеты медицинской профилактики трех поликлиник Тамбовской области (ТОГБУЗ «Городская клиническая больница №3», ТОГБУЗ «Городская поликлиника №5», ТОГБУЗ «Тамбовская центральная районная больница»), средний медицинский персонал обучен работе с программой. В базу данных программы был импортирован реестр прикрепленного населения. Программными средствами формировались перечни лиц, подлежащих диспансеризации, план обследования, выполнялся расчет абсолютного суммарного ССР, ИМТ, индекса курящего человека и опре-

делялись показания ко II этапу диспансеризации, формировались отчетные формы №131.

Используемые в программном комплексе алгоритмы поддержки принятия решений были разработаны в строгом соответствии с требованиями приказа №36н от 3 февраля 2015 г. «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» и Методических рекомендаций по проведению диспансеризации (3-й пересмотр), следование которым при определении ФР и показаний к направлению на II этап диспансеризации позволяет значительно сократить временные затраты и снизить возможность влияния человеческого фактора при их оценке.

Для врачей-терапевтов была сохранена возможность самостоятельного определения показаний для направления на II этап диспансеризации, что в дальнейшем позволило провести анализ полноты направления на II этап диспансеризации врачами-терапевтами.

Учреждениями ежемесячно представлялись отчеты, выгружаемые из программы, которые анализировались совместно с формой №131. Однократно за весь период пилотного проекта было проведено сравнение данных ежемесячного отчета, сформированного программным комплексом, и первичной медицинской документации (медицинские карты амбулаторных больных).

С целью оценки возможности использования разработанного программного комплекса для динамической оценки качества диспансеризации в части полноты выявления ФР, правильности определения показаний для направления на II этап и стратификации пациентов по группам здоровья был дополнительно организован выборочный анализ амбулаторных карт в двух поликлиниках – ГУЗ «Тульская городская клиническая больница скорой медицинской помощи им. Д.Я.Ваныкина» и ГУЗ РО «Городская поликлиника №2» (Рязань).

По завершению апробации в октябре 2015 г. были получены сводные данные на 1701 обследованного. Проведен сравнительный анализ с отчетными формами №131, сформированными рутинным способом. Проанализированы данные о встречаемости ФР (определяемых в соответствии с диагностическими критериями Приложения №2 к Порядку) высокого и очень высокого абсолютного ССР, частоте направления на II этап диспансеризации, стратификации обследованных по группам здоровья по результатам программной и рутинной обработки анкеты на выявление ХНИЗ и данных выполненного обследования.

Статистический анализ проведен методами описательной сравнительной статистики.

Результаты и обсуждение

Всего были получены данные о 1701 обследованном, из них 274 состояли в регистре II группы здоровья и анализировались отдельно. Половозрастная характеристика обследованных основной группы представлена в табл. 1.

Распределение обследованных основной группы по возрастным группам и группам здоровья представлено в табл. 2.

При сравнении данных отчетных форм №131, сформированных в ЛПУ на основании рутинной и программной интерпретации анкет, сопоставимые данные были получены только относительно выявляемости факта курения табака – 12,6% при программном анализе против 11,3% при анализе, выполненном врачами. Другие ФР и состояния, диагностические критерии которых перечислены в Приложении №2 к Порядку, кратно чаще обнаруживались при программном анализе анкет и результатов обследований, выполненных в рамках I этапа диспансеризации (рис. 1).

При анализе данных о выявлении показаний для направления на II этап диспансеризации на основании рутинной и программной интерпретации анкет и результатов обследований

Таблица 3. Определение показаний для консультаций, выполняемых в рамках диспансеризации в возрастной группе 75 лет и старше

Выявлены показания для консультации:	В рамках исследования		В среднем по РФ (по результатам ежемесячного мониторинга за период январь–декабрь 2016 г.), %
	программа, %	врачи ЛПУ, %	
Офтальмологом	27,9	5,9	Н/д
Оториноларингологом	25,0	13,2	11,5
Неврологом	50,0	20,6	Н/д

Примечание. Н/д – нет данных.

Таблица 4. Частота выявления отдельных ФР

	Исследование, %	ЭССЕ-РФ, %	РФ (форма №131/о), %
АД	36,5	33,8	15,4
Дислипидемия	36	57,6	11,7
Ожирение	29,5	29,7	16,6
Гиперлипидемия	4,2	4,6	3,7
Низкая физическая активность	30,8	38,	19,6

дований, выполненных в рамках I этапа диспансеризации, сопоставимые данные не были получены ни по одному методу II этапа диспансеризации (рис. 2).

Так, показания к направлению на исследование гликированного гемоглобина устанавливались врачами на 1/3 реже, по остальным методам различия достигали 270%.

По результатам отдельно проведенного анализа частоты выявления показаний для направления на консультации к специалистам, предусмотренных действующим порядком диспансеризации для лиц возрастной группы 75 лет и старше, подобные показания также чаще устанавливались программными средствами (табл. 3).

Отдельно были проанализированы амбулаторные карты 274 пациентов, которым была установлена II группа здоровья и включенных в регистр II группы. По результатам выполненного анализа – 19,3% лиц, отнесенных участковыми терапевтами ко II группе здоровья, не имели никаких ФР, у 10,6% было определено повышенное АД, а 5% имели ранее установленный диагноз «гипертоническая болезнь». Соответствовали критериям II группы здоровья, определенным в Порядке, утвержденном приказом Минздрава России от 3 февраля 2015 г. №36ан, лишь 2,2% или 6 пациентов, отнесенных участковыми терапевтами ко II группе здоровья.

Результаты проведенного исследования наглядно демонстрируют, что врачи значительно реже обнаруживают ФР и другие патологические состояния в рамках диспансеризации, чем того требуют положения Порядка. В результате этого ряд лиц, объективно имеющих медицинские показания к проведению исследований, лишаются возможности получить медицинскую помощь в полном объеме. Все перечисленное ведет к искажению реальной картины данных, но отражается в отчетных формах по диспансеризации, которые становятся непригодны для оценки распространенности состояний, выявляемых при диспансеризации, и эффективности применяемых методов исследования.

Сделанное заключение подтверждается данными выполненного исследования, которые, принимая во внимание некоторые различия по половозрастному составу групп, в большей части соответствуют результатам, полученным в исследовании ЭССЕ-РФ [8], чем данным отчетных форм №131/о [7], приведенным в табл. 4.

Очевидны пути повышения качества проведения диспансеризации: первый – широкое и повсеместное внедрение в медицинские информационные системы медицинских учреждений (МИС МО) специальных подсистем для проведе-

ния диспансеризации, второй – повышение знаний и ответственности исполнителей. Принимая во внимание, что наше исследование было выполнено в течение третьего года проведения диспансеризации, когда во многом были реализованы региональные и местные планы образовательно-методической работы, второй путь совершенствования процесса диспансеризации малоэффективен.

Заключение

Разработка и внедрение средств повышения эффективности региональной медицинской информационной системы, а также МИС МО, направленные в том числе на автоматизацию процессов выявления, оценки и учета ФР и других патологических состояний, могут способствовать повышению качества диспансеризации, снижая вероятность ошибки и влияние субъективного фактора при оценке данных. Автоматизация сбора и анализа данных позволит проводить качественное планирование профилактических и лечебных мероприятий на всех уровнях, начиная с врачебного или фельдшерского участка.

Литература/References

- Kalinina AM et al. Results of circulatory disease detection during prophylactic medical examination of the adult population: the first two years' experience. *Terapevt. arkh.* 2016; 88 (1): 46.
- Александрова Л.М., Грецова О.П., Калинина А.М. и др. Роль диспансеризации в выявлении рака почки в России. *Онкология. Журн. им. П.А.Герцена.* 2015; 5 (4): 44–8. / Aleksandrova L.M., Gretsova O.P., Kalinina A.M. et al. Rol' dispanserizatsii v vyivlenii raka pochki v Rossii. *Onkologiya. Zhurn. im. P.A.Gertsena.* [in Russian]
- Александрова Л.М., Старинский В.В., Калинина А.М. и др. Результаты выявления злокачественных новообразований при диспансеризации населения в 2013–2014 годах. *Терапевт. арх.* 2016; 1 (88): 60–6. / Aleksandrova L.M., Starinskiy V.V., Kalinina A.M. Rezul'taty vyivleniya zlokachestvennykh novoobrazovaniy pri dispanserizatsii naseleniya v 2013–2014 godakh. *Terapevt. arkh.* 2016; 1 (88): 60–6. [in Russian]
- Александрова Л.М., Калинина А.М., Ипатов П.В. и др. Выявление рака молочной железы: состояние проблемы, пути решения. *Онкология. Журн. им. П.А.Герцена.* 2016; 2 (5): 34–9. / Aleksandrova L.M., Kalinina A.M., Ipatov P.V. et al. Vyivlenie raka molochnoi zhelezy: sostoianie problemy, puti resheniya. *Onkologiya. Zhurn. im. P.A.Gertsena.* 2016; 2 (5): 34–9. [in Russian]
- Kalinina AM et al. Identification of circulatory diseases and their risk during medical examination of an adult population: Methodological aspects. *Terapevt. arkh.* 2015; 87 (1): 31.
- Yakovleva TV, Vylegzhanin SV, Boitsov SA et al. Regular medical examination of adults in the Russian Federation: first year implementation: lessons learnt, results and perspectives. *Soc Asp Popul Heal* 2014; 38 (4): 1–17.
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 18 июня 2013 г. № 382н «О формах медицинской документации и статистической отчетности, используемых при проведении диспансеризации определенных групп взрослого населения и профилактических медицинских осмотров». / Prikaz Ministerstva zdoravookhraneniia RF ot 18 iunija 2013 g. № 382n «O formakh meditsinskoi dokumentatsii i statisticheskoi otchetnosti, ispol'zuemykh pri provedenii dispanserizatsii opredelennykh grupp vzroslogo naseleniia i profilakticheskikh meditsinskikh osmotrov». [in Russian]
- Muromtseva GA et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in russian population in 2012–2013 years. *The results of ECVD-RF Cardiovasc Ther Prev* 2015; 13 (6): 4.
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 3 февраля 2015 г. №36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения». / Prikaz Ministerstva zdoravookhraneniia RF ot 3 fevralia 2015 g. №36an «Ob utverzhenii poriadka provedeniia dispanserizatsii opredelennykh grupp vzroslogo naseleniia». [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Горгов Вадим Анатольевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения ФГБУ ГНИЦ ПМ. E-mail: vegorov@gnicpm.ru

Дроздова Любовь Юрьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения ФГБУ ГНИЦ ПМ

Калинина Анна Михайловна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения ФГБУ ГНИЦ ПМ

Антигипертензивная и вазопротективная эффективность фиксированных комбинаций амлодипин/лизиноприл и бисопролол/гидрохлоротиазид

О.Д.Остроумова^{1,2}, А.И.Кочетков¹

¹ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Десятковская, д. 20, стр. 1;

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

Цель – сравнить влияние фиксированных комбинаций (ФК) амлодипин/лизиноприл и бисопролол/гидрохлоротиазид (ГХТ) на уровень артериального давления (АД) и параметры жесткости общих сонных артерий (ОСА).

Материал и методы. Обследованы 60 нелеченых пациентов с гипертонической болезнью II стадии, 1–2-й степени (средний возраст 53,6±0,8 года, 31 мужчина), которые были рандомизированы на 2 группы по 30 человек. Больным 1-й группы (средний возраст 52,7±1,1 года, 16 мужчин) назначили ФК амлодипин/лизиноприл 5 мг/10 мг, пациентам 2-й группы (средний возраст 54,6±1,0 года, 15 мужчин) – ФК бисопролол/ГХТ 2,5 мг/6,25 мг. Дозы ФК титровали каждые 14 дней до достижения целевого АД < 140/90 мм рт. ст. с последующим продолжением терапии в подобранном сочетании доз в течение 12 нед. Исходно и в конце периода наблюдения проводили суточное мониторирование АД (СМАД) и триплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) ОСА с расчетом показателей жесткости.

Результаты. Все 60 пациентов достигли целевых показателей офисного АД. В группах амлодипин/лизиноприл и бисопролол/ГХТ произошло достоверное ($p < 0,05$) снижение систолического АД – САД (-23,8±2,5 и -16,6±2,4 мм рт. ст. соответственно), диастолического АД – ДАД (-13,5±1,3 и -11,2±1,0 мм рт. ст. соответственно), пульсового давления – ПД (-10,4±2,0 и -5,4±1,9 мм рт. ст. соответственно). В группе амлодипин/лизиноприл по сравнению с группой бисопролол/ГХТ отмечено достоверно ($p < 0,05$) большее снижение САД и ПД. В группах амлодипин/лизиноприл и бисопролол/ГХТ произошло достоверное ($p < 0,001$) снижение среднедневного САД (-19,0±1,8 и -17,1±1,6 мм рт. ст.), ДАД (-12,5±1,2 и -11,2±1,2 мм рт. ст.), ПД (-6,5±1,2 и -6,0±1,0 мм рт. ст.), а также средненочного САД (-19,9±1,8 и -18,3±2,0 мм рт. ст.) и ДАД (-14,4±1,9 и -17,3±1,9 мм рт. ст. соответственно). Только в группе амлодипин/лизиноприл выявлено достоверное ($p < 0,001$) снижение средненочного ПД (-5,1±1,2 мм рт. ст.). В группе амлодипин/лизиноприл по сравнению с группой бисопролол/ГХТ целевых значений средненочного САД достигли достоверно ($p < 0,01$) большее число пациентов (80 и 43,3% соответственно). На фоне терапии амлодипин/лизиноприл и бисопролол/ГХТ достоверно ($p < 0,05$) снизилась вариабельность САД в дневное время (-2,7±0,7 и -0,9±0,3 мм рт. ст. соответственно), причем в группе амлодипин/лизиноприл в достоверно ($p < 0,05$) большей степени. Только в группе амлодипин/лизиноприл отмечено достоверно ($p < 0,05$) снижение вариабельности САД в ночные часы (-1,2±0,5 мм рт. ст.) и ДАД в дневное и ночное время (-0,7±0,3 и -1,4±0,6 мм рт. ст. соответственно). В конце периода наблюдения в группе амлодипин/лизиноприл выявлено достоверное ($p < 0,01$) снижение величины индекса жесткости (-15,2±3,8%) и модуля Юнга (-25,5±6,0%) ОСА, эластического модуля Петерсона (-19,2±6,0%), достоверное увеличение коэффициентов эластичности (30,3±7,5%) и растяжимости (52,9±9,3%) ОСА. Достоверных изменений показателей ригидности ОСА в группе бисопролол/ГХТ не обнаружено.

Заключение. У пациентов 45–65 лет с гипертонической болезнью II стадии 1–2-й степени ФК Экватор демонстрирует большую антигипертензивную эффективность по сравнению с ФК Лодоз. Улучшение упруго-эластических свойств ОСА отмечено только в группе ФК Экватор.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, сонные артерии, жесткость сосудов, фиксированные комбинации, амлодипин, лизиноприл, бисопролол, гидрохлоротиазид.

✉ ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Антигипертензивная и вазопротективная эффективность фиксированных комбинаций амлодипин/лизиноприл и бисопролол/гидрохлоротиазид. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 31–39.

Antihypertensive and target-organ protective effects of fixed-dose combinations of amlodipine/lisinopril and bisoprolol/hydrochlorothiazide

O.D.Ostroumova^{1,2}, A.I.Kochetkov¹

¹A.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;

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

Aim – to compare the effect of the fixed-dose combination (FDC) amlodipine/lisinopril (A/L) and bisoprolol/hydrochlorothiazide (B/H) on blood pressure (BP) and stiffness parameters of common carotid arteries (CCA).

Methods. The study involved 60 patients with hypertension stage II, grade 1–2 (31 men, 29 women, mean age 53.6±0.8 years). All participants were randomized into two groups of 30 individuals each. Patients of the first group (16 men, mean age 52.7±1.1 years) received FDC A/L in the start dose of 5/10 mg, the second group patients (15 men, mean age of 54.6±1.0 years) – received FDC B/H in the start dose of 2.5/6.25 mg. Medications' doses were titrated every 14 days to achieve a target BP below 140/90 mm Hg and after that the subsequent therapy in selected dose combination for 12 weeks was continued. At baseline and at the end of follow-up period ambulatory BP monitoring and triplex ultrasonic examination of the CCA were performed.

Results. All 60 patients had the target values of office BP. During antihypertensive therapy significant ($p < 0.05$) reduction in office systolic BP – SBP (-23.8±2.5 and -16.6±2.4 mm Hg, respectively), diastolic BP – DBP (-13.5±1.3 and -11.2±1.0 mmHg, respectively), pulse pressure – PP (-10.4±2.0 and -5.4±1.9 mm Hg, respectively) was revealed in groups A/L and B/H. In the A/L group compared with the B/H group it was significantly ($p < 0.05$) greater reduction in SBP and PP. In the A/L and B/H groups a significant ($p < 0.001$) reduction in the daytime SBP (-19.0±1.8 and -17.1±1.6 mm Hg, respectively), daytime DBP (-12.5±1.2 and -11.2±1.2 mm Hg, respectively), daytime PP (-6.5±1.2 and -6.0±1.0 mm Hg, respectively), as well as nighttime SBP (-19.9±1.8 and -18.3±2.0 mm Hg, respectively) and nighttime DBP (-14.4±1.9 and -17.3±1.9 mm Hg, respectively) was observed. As opposed to the B/H, the A/L was showed a significant ($p < 0.001$) reduction in the nighttime PP (-5.1±1.2 mm Hg). At the end of the follow-up more patients in A/L group had target values of nighttime SBP than in the B/H group (80% and 43.3%, respectively, $p < 0.01$). Daytime SBP variability was significantly ($p < 0.05$) decreased in both groups, and in the A/L group it was significantly ($p < 0.05$) greater compared with B/H (-2.7±0.7 and -0.9±0.3 mm Hg, respectively). Also therapy with A/L, in contrast with B/H, have shown a significant ($p < 0.05$) decrease in nighttime SBP variability (-1.2±0.5 mm Hg) and day- and nighttime DBP variability (-0.7±0.3 and -1.4±0.6 mm Hg, respectively). After 12 weeks of A/L treatment a significant ($p < 0.01$) decrease in the value of the CCA stiffness index (-15.2±3.8%) and the Young's modulus (-25.5±6.0%) of the CCA and in the Peterson's elastic modulus of the CCA (-19.2±6.0%) have been noticed, and there was a significant increase in the CCA cross-sectional compliance (30.3±7.5%) and the CCA distensibility coefficient (52.9±9.3%). There were no significant changes in the CCA stiffness parameters in the B/H group.

Conclusion. In untreated patients with arterial hypertension aged 45 to 65 years 12-week therapy FDC A/L has greater antihypertensive efficacy compared with FDC B/H. FDC A/L, but not FDC B/H improved elastic properties of the CCA.

Key words: arterial hypertension, blood pressure monitoring, carotid artery, arterial stiffness, fixed-dose combinations, amlodipine, lisinopril, bisoprolol, hydrochlorothiazide.

✉ ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Ostroumova O.D., Kochetkov A.I. Antihypertensive and target-organ protective effects of fixed-dose combinations of amlodipine/lisinopril and bisoprolol/hydrochlorothiazide. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 31–39.

Введение

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются во всем мире одной из ведущих причин инвалидности и смертности [1–3]. Распространенность мозгового инсульта (МИ), сосудистой деменции и когнитивных нарушений, а также депрессии существенно возросла в последние десятилетия и по прогнозам в дальнейшем будет только увеличиваться [3]. Таким образом, необходима разработка эффективных стратегий профилактики ЦВЗ, которая, в свою очередь, требует более глубокого изучения и понимания факторов риска (ФР) развития указанных состояний.

Согласно данным Европейского общества по изучению гипертонии (ESH) 2013 г. [4] и рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (РМОАГ) 2010 г. [5] повышенное артериальное давление (АД) является главным ФР развития МИ, а также и инфаркта миокарда (ИМ) и других фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Необходимо отметить, что в настоящее время обнаружены и другие ФР ЦВЗ, к числу которых относятся повышенная жесткость сонных артерий [6]. Т.Т.van Solten и соавт. [6] показано, что нарушение упруго-эластических свойств сонных артерий является предиктором МИ, независимым от других сердечно-сосудистых ФР и жесткости аорты. Повышенная ригидность сонных артерий может приводить к развитию церебральных осложнений посредством множества механизмов. Во-первых, она способствует росту пульсового давления (ПД) и росту нагрузки на сосудистую систему головного мозга [7–9], которая оказывается весьма уязвимой к таким изменениям гемодинамики, поскольку имеет низкое сопротивление, позволяющее повышенному давлению напрямую воздействовать на микроциркуляторное ложе, что в конечном счете проявляется ишемией и возникновением участков геморрагий. Кроме того, возрастающее ПД ведет к компенсаторному на начальных этапах процесса ремоделированию стенок церебральных сосудов, их утолщению для того, чтобы противостоять распространению повышенного давления на микроциркуляторную сеть [7, 8]. Со временем этот защитный механизм трансформируется в патологический, способствуя нарушению сосудистой реактивности, развитию гипоперфузии и хронической ишемии. Во-вторых, повышение жесткости артерий эластического типа (к числу которых относятся и сонные) ведет к избыточной вариабельности АД [10, 11], что увеличивает чувствительность органов с высоких удельным кровотоком, в том числе головного мозга, к колебаниям давления на фоне измененной реактивности микроциркуляторного звена [7]. В-третьих, повышенная ригидность сонных артерий опосредует развитие ЦВЗ, потенцируя образование склонных к разрывам атеросклеротических бляшек [9, 12].

Таким образом, улучшение упруго-эластических свойств сонных артерий может рассматриваться как один из методов профилактики неблагоприятных цереброваскулярных событий. Кроме того, контроль АД доказанно снижает риск МИ и служит высокоэффективным методом первичной и вторичной профилактики упомянутых состояний [5].

В настоящее время все приоритеты в лечении артериальной гипертонии (АГ) принадлежат фиксированным комбинациям (ФК) антигипертензивных препаратов, в том числе и в качестве стартовой терапии у больных АГ высокого и очень высокого риска [5]. В то же время проведены лишь единичные сравнительные исследования эффективности ФК. Поэтому целями настоящей работы были:

1) сравнительный анализ антигипертензивного и органопротективного эффектов комбинированных препаратов Экватор (ФК амлодипин/лизиноприл) и Лодоз (ФК бисопролол/гидрохлортиазид – ГХТ) у нелеченых пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии

1–2-й степени в возрасте 45–65 лет без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний;

2) сравнительная оценка влияния на параметры жесткости общих сонных артерий (ОСА) данных ФК у указанной категории пациентов.

Материалы и методы

На базе ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Е.О.Мухина» Департамента здравоохранения г. Москвы были обследованы 60 пациентов с ГБ II стадии 1–2-й степени в возрасте от 45 до 65 лет, не получавших ранее регулярную антигипертензивную терапию.

Критерии включения в исследование:

- пациенты с ГБ II стадии, мужчины и женщины в возрасте от 45 до 65 лет;
- офисное систолическое АД (САД) 140–179 мм рт. ст. и/или офисное диастолическое АД (ДАД) 90–109 мм рт. ст.;
- отсутствие медикаментозной антигипертензивной терапии или нерегулярный прием гипотензивных препаратов минимум 12 нед до включения в исследование.

Критерии исключения из исследования:

- ожирение 3-й степени по классификации Всемирной организации здравоохранения [13];
- возраст до 45 лет или старше 65 лет; беременность, лактация;
- уровень АД > 180/110 мм рт. ст.;
- клинически значимое заболевание сердца [в том числе кардиогенный шок и острая сердечная недостаточность, недавно перенесенный (менее 6 мес назад) ИМ с осложнениями, атриовентрикулярная блокада 2 и 3-й степени без искусственного водителя ритма, синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла, гипертрофическая кардиомиопатия, аортальный и митральный стеноз, хроническая сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия], печени, почек [в том числе почечная недостаточность тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации – СКФ по СКД-EPI [14] менее 30 мл/мин/1,73 м², гемодиализ), анурия], органов дыхания (в том числе тяжелые формы бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких);
- клинически значимое иммунологическое заболевание, в том числе системная красная волчанка;
- клинически значимое эндокринное заболевание, включая сахарный диабет и феохромоцитому;
- гиперурикемия с клиническими проявлениями;
- психические заболевания и расстройства, деменция, зависимость от лекарственных препаратов или алкоголя;
- тяжелые формы нарушения периферического кровообращения, в том числе синдром Рейно;
- метаболический ацидоз;
- рефрактерная гипокалиемия;
- клинически значимые неврологические заболевания (в том числе острое нарушение мозгового кровообращения – ОНМК и транзиторная ишемическая атака в анамнезе любой давности);
- хирургическая операция в течение предыдущих 3 мес (за исключением стоматологических или косметических операций);
- повышенная чувствительность к лизиноприлу/амлодипину, бисопрололу/ГХТ, другим тиазидам, сульфонидами и/или другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)/производным дигидропиридина;
- повышенная чувствительность к другим компонентам препарата Экватор и/или Лодоз;
- отек Квинке в анамнезе, в том числе на фоне применения ИАПФ;
- наследственный или идиопатический ангионевротический отек;

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов в группах Экватора и Лодоза

Показатели	Группа Экватора (n=30)	Группа Лодоза (n=30)
Пол, муж/жен (n, %)	16/14 (53,3/46,7)	15/15 (50,0/50,0)
Средний возраст, лет, M±m	52,7±1,1	54,6±1,0
Средняя длительность ГБ, годы, M±m	6,3±1,5	9,8±2,3
Курильщики, n (%)	12 (40,0)	10 (33,3)
ИМТ, кг/м ² , M±m	29,8±0,8	32,2±0,7
Нормальная масса тела (ИМТ 18,5–24,9 кг/м ²), n (%)	5 (16,7)	0 (0,0)
Избыточная масса тела (ИМТ 25–29,9 кг/м ²), n (%)	11 (36,7)	12 (40,0)
Ожирение 1-й степени (ИМТ 30–34,9 кг/м ²), n (%)	12 (40,0)	11 (36,7)
Ожирение 2-й степени (ИМТ 35–39,9 кг/м ²), n (%)	2 (6,7)	7 (23,3)
Окружность талии у мужчин, см, M±m	111,9±1,9	106,7±2,1
Окружность талии у женщин, см, M±m	95,3±2,5	108,1±3,3*
1-я степень АГ, n (%)	16 (53,3)	17 (56,7)
2-я степень АГ, n (%)	14 (46,7)	13 (43,3)
Общий холестерин, ммоль/л, M±m	6,0±0,2	5,8±0,2
Холестерин ЛПВП, ммоль/л, M±m	1,4±0,1	1,1±0,1
Холестерин ЛПНП, ммоль/л, M±m	3,8±0,2	3,9±0,2
Триглицериды, ммоль/л, M±m	2,2±0,4	1,9±0,2
Глюкоза, ммоль/л, M±m	5,4±0,1	5,7±0,1
Креатинин, мкмоль/л, M±m	89,7±2,5	94,2±2,6
СКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ² , M±m	91,5±2,5	82,8±2,1*
СКФ 59–30 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	2 (6,7)	1 (3,3)

*Различия между группами достоверны ($p < 0,05$). ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

Таблица 2. Исходные цифры и динамика офисного АД и ЧСС на фоне терапии Экватором и Лодозом

Показатель	Группа Экватора (n=30)			Группа Лодоза (n=30)		
	исходно	на фоне терапии	Δ	исходно	на фоне терапии	Δ
САД, мм рт. ст.	154,4±2,7	130,6±1,2*	-23,8±2,5	150,6±2,7	134,0±0,5*	-16,6±2,4†
ДАД, мм рт. ст.	96,5±1,3	83,0±0,6*	-13,5±1,3	95,8±1,1	84,6±0,4*	-11,2±1,0
ПД, мм рт. ст.	58,0±1,9	47,6±0,9*	-10,4±2,0	54,8±2,1	49,4±0,4*	-5,4±1,9†
ЧСС, уд/мин	72,5±1,6	72,0±1,6	-0,5±0,8	74,5±1,7	66,2±0,8*	-8,4±1,0†

*Различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными; †различия достоверны ($p < 0,05$) между группами. Здесь и далее в табл. 3, 5–7 данные представлены в виде M±m.

- применение сультоприда, а также каких-либо лекарственных средств (включая регулярный прием антигипертензивных препаратов), которые могут повлиять на результаты исследования, в течение 12 нед до включения в исследование, на момент включения в исследование и до окончания исследования;
- отказ от участия в исследовании и отзыв информационного согласия.

На 1-м визите всем пациентам выполняли клинический осмотр с измерением офисного АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), роста, массы тела, окружности талии, расчетом индекса массы тела (ИМТ); суточное мониторирование АД (СМАД) в течение 24 ч (монитор «Союз» – «ДМС», МДП-НС-02с, Россия) согласно рекомендациям по проведению СМАД ESH [15]; триплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) ОСА (аппарат Vivid 7 Dimension, GE Vingmed Ultrasound A/S, Horten, Норвегия), биохимический анализ крови (показатели липидного спектра, уровень глюкозы и креатинина).

УЗИ ОСА и регистрация параметров, характеризующих их упруго-эластические свойства, выполнялись в условиях рекомендованных согласительным документом Консенсуса экспертов по оценке артериальной жесткости [16]. Изображение ОСА получали в положении пациента лежа на спине в момент задержки дыхания на выдохе и синхронизации ультразвукового изображения с регистрацией

электрокардиограммы в одном отведении от конечностей в реальном времени. Измерение систолического и диастолического диаметра ОСА выполняли на продольном сечении сосуда в М-режиме в зуме высокого разрешения. Определение толщины комплекса интима-медиа ОСА производили по методу R.Pignoli и соавт. [17] билатерально на противоположной по отношению к датчику стенке в полуавтоматическом режиме, в участках, свободных от атеросклеротических бляшек. Атеросклеротические бляшки диагностировали на основании критериев Мангеймского консенсуса [18]. Рассчитывали индекс жесткости, коэффициент эластичности, коэффициент растяжимости, модуль Петерсона и модуль Юнга ОСА [19, 20].

В дальнейшем все обследованные были рандомизированы на 2 группы по 30 человек в каждой. Все участники исследования исходно имели гипертрофию миокарда левого желудочка. Пациенты 1-й группы получали ФК амлодипин/лизиноприл (препарат Экватор, «Гедеон Рихтер», Венгрия) в стартовой дозе 5 мг/10 мг, пациенты 2-й группы – ФК бисопролол/ГХТ (препарат Лодоз, «Мерк Сантэ с.а.с.», Франция) в стартовой дозе 2,5 мг/6,25 мг. Между группами отсутствовали достоверные различия по полу, возрасту, статусу курения (табл. 1). Дозу препаратов титровали через каждые 14 дней до достижения целевого АД < 140/90 мм рт. ст. [4] с последующим продолжением терапии в подобранном сочетании

Показатель, мм рт. ст.	Группа Экватора (n=30)			Группа Лодоза (n=30)		
	исходно	на фоне терапии	Δ	исходно	на фоне терапии	Δ
Среднедневное САД	153,7±2,4	134,7±0,8*	-19,0±1,8	155,0±2,5	137,9±1,3*	-17,1±1,6
Среднедневное ДАД	96,9±1,3	84,4±0,5*	-12,5±1,2	96,5±1,5	85,3±0,6*	-11,2±1,2
Среднедневное ПД	56,8±1,7	50,3±0,8*	-6,5±1,2	58,6±1,6	52,6±1,0*	-6,0±1,0
Средненочное САД	139,3±2,6	119,4±1,2*	-19,9±1,8	143,9±3,0	125,7±1,6*	-18,3±2,0
Средненочное ДАД	85,1±1,7	70,7±1,1*	-14,4±1,9	86,5±1,9	69,1±1,3*	-17,3±1,9
Средненочное ПД	53,9±1,9	48,8±1,5*	-5,1±1,2	57,5±2,0	56,5±1,0	-1,0±1,5 [†]

*Различия достоверны ($p<0,001$) по сравнению с исходными данными; [†]различия достоверны ($p<0,05$) между группами.

Параметр, мм рт. ст.	Группа Экватора, n (%)		Группа Лодоза, n (%)	
	абс.	%	абс.	%
Среднедневное САД<135	22	73,0	18	60,0
Среднедневное ДАД<85	23	76,7	19	63,3
Среднедневное САД и ДАД<135/85	19	63,0	17	56,7
Средненочное САД<120	24	80,0	13*	43,3
Средненочное ДАД<70	22	73,0	18	60,0
Средненочное САД и ДАД<120/70	19	63,0	13	43,3

*Различия достоверны ($p<0,01$) между группами.

Показатель, мм рт. ст.	Группа Экватора (n=30)			Группа Лодоза (n=30)		
	исходно	на фоне терапии	Δ	исходно	на фоне терапии	Δ
Вариабельность САД в дневное время	15,4±0,9	12,7±0,5*	-2,7±0,7	15,2±0,6	14,5±0,5*	-0,9±0,3 [†]
Вариабельность САД в ночное время	11,8±0,7	10,7±0,5*	-1,2±0,5	12,5±0,4	12,3±0,4	-0,1±0,3 [†]
Вариабельность ДАД в дневное время	11,0±0,6	10,3±0,5*	-0,7±0,3	11,9±0,5	11,9±0,6	0,1±0,4 [†]
Вариабельность ДАД в дневное время	9,4±0,6	8,0±0,4*	-1,4±0,6	10,1±0,4	10,3±0,4	0,1±0,3 [†]

*Различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с исходными данными; [†]различия достоверны ($p<0,05$) между группами.

доз в течение 12 нед, после чего повторяли СМАД и УЗИ ОСА с расчетом указанных показателей жесткости.

Статистическая обработка данных выполнялась в программном пакете SPSS Statistics 20. Нормальность распределения полученных параметров оценивалась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Достоверность различий определялась на основании однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и с помощью таблиц сопряженности (критерий χ^2) для категориальных переменных. Для ненормально распределенных показателей применялся непараметрический критерий U Манна–Уитни и критерий знаковых рангов Вилкоксона. Показатели приведены в виде средних величин (M) с соответствующими им стандартными ошибками среднего (m). Статистически значимыми считались результаты при $p<0,05$.

Результаты

Все 60 (100%) пациентов достигли целевых показателей офисного АД (менее 140/90 мм рт. ст.) в конце периода наблюдения (в группе Экватора 10 человек на дозе 5 мг/10 мг, 8 человек на дозе 5 мг/20 мг и 12 человек на дозе 10 мг/20 мг; в группе Лодоза – 13 человек на дозе 2,5 мг/6,25 мг, 11 человек на дозе 5 мг/6,25 мг, 6 человек на дозе 10 мг/6,25 мг). Динамика показателей офисного АД и ЧСС на фоне терапии представлена в табл. 2.

В обеих группах произошло достоверное ($p<0,05$) снижение офисного САД, ДАД, ПД. В группе Лодоза также выявлено достоверное снижение уровня ЧСС. В группе Экватора отмечено достоверно ($p<0,05$) большее снижение САД и ПД по сравнению с группой Лодоза.

Показатели по данным СМАД среднедневного и средненочного САД, ДАД и ПД на фоне терапии представлены в табл. 3.

В обеих группах произошло достоверное ($p<0,001$) снижение среднедневного САД, ДАД, ПД, а также средненочного САД и ДАД. Кроме того, в группе Экватора, в отличие от группы Лодоза, выявлено достоверное ($p<0,001$) снижение цифр средненочного ПД.

В группе Экватора по сравнению с группой Лодоза наблюдалась тенденция к более частому достижению целевых значений АД по данным СМАД [15], а целевых значений средненочного САД на фоне терапии Экватором достигло достоверно ($p<0,01$) большее число пациентов, чем при лечении Лодозом (табл. 4).

В группе Экватора из 13 больных, исходно имевших тип суточного профиля АД «нон-диппер», у 9 отмечена его нормализация (тип «диппер») на фоне лечения, так же как и у 2 пациентов с исходным профилем типа «овер-диппер». В группе Лодоза исходно был 21 (70%) пациент с суточным профилем АД типа «нон-диппер», его нормализация зафиксирована на фоне лечения у 11 из них. Четверо больных (по 2 человека в каждой группе) были с суточным профилем АД типа «найт-пикер», все они на фоне лечения стали иметь суточный профиль типа «нон-диппер» (см. рисунок).

На фоне терапии Экватором и Лодозом достоверно ($p<0,05$) снизилась вариабельность САД в дневное время, причем в группе Экватора в достоверно ($p<0,05$) большей степени (табл. 5). Кроме того, в группе Экватора отмечено достоверное снижение вариабельности САД в ночные часы и вариабельности ДАД в дневное и ночное время.

Характеристика параметров утренней динамики АД на фоне лечения представлена в табл. 6. В обеих группах произошло достоверное снижение величины и скорости утреннего подъема САД и ДАД.

Исходно в группе Экватора величина утреннего подъема САД ≥ 55 мм рт. ст. выявлена у 7 (23,3%) пациентов, у 5 больных на фоне лечения она уменьшилась до менее 55 мм рт. ст. В группе Лодоза исходно утренний подъем САД ≥ 55 мм рт. ст. отмечен у 15 (50%) пациентов, на фоне лечения у 10 из них оно уменьшилось до менее 55 мм рт. ст.

После 12 нед лечения Экватором отмечено достоверное ($p < 0,01$) снижение величины индекса жесткости и модуля Юнга ОСА, эластического модуля Петерсона ОСА, а также произошло достоверное увеличение коэффициента эластичности и коэффициента растяжимости ОСА (табл. 7). Достоверных изменений показателей ригидности ОСА в группе Лодоза выявлено не было.

Обсуждение

На сегодняшний день важной проблемой здравоохранения является высокая частота развития ОНМК. Всемирная организация здравоохранения и Всемирная федерация инсульта констатируют [21], что в настоящее время ОНМК представляет собой глобальную эпидемию, угрожающую жизни и здоровью населения всей планеты. Рост числа ЦВЗ, и в частности МИ, привел к выдвиганию их на второе место среди причин смертности и на первое – среди причин инвалидизации населения [21]. Необходимо также отметить, что АГ является главным ФР развития ОНМК, так же как ИМ и других фатальных и нефатальных ССО [5], и, согласно данным 2013 г. ESH [4], контроль АД доказанно снижает этот риск и рассматривается как высокоэффективный метод первичной и вторичной профилактики возникновения указанных осложнений. В настоящее время согласно рекомендациям как РМОАГ (2010 г.), так и ESH (2013 г.) пациентам с высоким и очень высоким риском уже на старте лечения показано назначение ФК антигипертензивных препаратов [4, 5].

В нашем исследовании были обследованы 60 больных с ГБ II стадии 1–2-й степени (средний возраст $53,6 \pm 0,8$ года), которые в последующем были рандомизированы на 2 группы по 30 человек в каждой: пациенты 1-й группы получали ФК Экватор, пациенты 2-й – ФК Лодоз. Оба препарата достоверно уменьшали офисное САД и ДАД, однако Экватор в достоверно большей степени по сравнению с Лодозом снижал офисное САД. Здесь необходимо подчеркнуть, что в ряде работ [22–24] продемонстрирован главенствующий вклад именно САД в риск развития МИ, ИМ и других ССО. Так, в масштабном исследовании MRFIT (The Multiple Risk Factor Intervention Trial) [25, 26] было продемонстрировано, что показатели относительного риска МИ почти в 2 раза выше для САД, чем для ДАД (8,2 и 4,4, соответственно). Высокая прогностическая значимость САД в развитии ОНМК подтверждена во Фремингемском исследовании [27–29]. Исходя из этих данных можно говорить о том, что благодаря более выраженному влиянию на снижение САД ФК Экватор по сравнению с ФК Лодоз эффективнее уменьшает риск возникновения МИ.

Также заслуживает внимания другое крупное многоцентровое исследование ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) [30], а конкретнее – его ветвь по снижению АД – ASCOT-BPLA (blood pressure lowering arm). В программу ASCOT-BPLA были включены 19 257 пациентов с АГ. Одна половина (9639 человек) получали комбинацию амлодипина с ИАПФ, а вторая половина (9618 человек) – комбинацию атенолола с диуретиком бендрофлуметиазидом. В обеих группах больных произошло достоверное снижение как САД, так и ДАД. В среднем по данным иссле-

дования разница в уровне САД/ДАД между группами составила 2,7/1,9 мм рт. ст. в пользу группы больных «амлодипин/ИАПФ», т.е. отмечено большее снижение САД на фоне приема комбинации антагониста кальция/ИАПФ по сравнению с комбинацией β -адреноблокатор (β -АБ)/диуретик. Главное, в исследовании ASCOT было выявлено большее влияние комбинации амлодипин/ИАПФ на снижение частоты возникновения фатальных и нефатальных МИ, а также ИМ и других ССО. Схожие результаты в отношении снижения уровня АД получены и нами, несмотря на то, что в отличие от ASCOT-BPLA, где изучался β -АБ атенолол, мы взяли эталонный высокоселективный лидер класса β -АБ [31, 32] – бисопролол.

Представляет интерес работа С.В.Недогоды и соавт. [33], в которой сравнивали клиническую эффективность, переносимость и влияние на регресс гипертрофии левого желудочка и эластичность артерий двух ФК – амлодипин/лизиноприл (Экватор) и эналаприл/ГХТ (Ко-ренитек) у пациентов с АГ 1–2-й степени высокого и очень высокого риска. Исследование было рандомизированным с параллельными группами (по 27 пациентов в каждой группе, средний возраст $60,6 \pm 8,2$ и $63,7 \pm 5,2$ года соответственно). По данным офисного измерения АД Экватор снижал САД и ДАД на -19,5 и -18,8%, Ко-ренитек – на -16,9 и -12,2% соответственно. Целевой уровень АД ($< 140/90$ мм рт. ст.) был достигнут у 78% пациентов, принимавших Экватор, и у 73% пациентов, принимавших Ко-ренитек.

В нашей работе также было выявлено, что в группе Экватора, в отличие от группы Лодоза, в достоверно ($p < 0,05$) большей степени произошло снижение офисного и средненочного АД. Эти данные хорошо согласуются с результатами САФГ (Conduit Artery Functional Endpoint, субисследование в рамках ASCOT-BPLA) – крупнейшего исследования у пациентов с АГ, в котором оценивали снижение центрального (аортального) кровяного давления [34]. Всего в САФГ были включены 2073 пациента из 5 центров, при этом все больные к моменту включения в субисследование достигли целевого уровня АД. По результатам указанного субисследования САД и АД в аорте было высокодостоверно ниже в группе больных, получавших амлодипин и ИАПФ [34]. У пациентов, принимавших β -АБ/диуретик, амплитуда отраженной пульсовой волны и, соответственно, индекс аугментации за счет того, что у больных сохранялась более высокая периферическое сосудистое сопротивление, были значительно выше, чем у больных, получавших амлодипин и ИАПФ. Последний фактор и обусловил в конечном итоге более высокий уровень САД в аорте на фоне приема β -АБ и диуретика, поскольку вклад усиленной и преждевременно возвращающейся пульсовой волны в формирование величины САД оказался более существенным, чем снижение прямой пульсовой волны. Одновременно по причине преждевременного возвращения отраженной пульсовой волны на фоне терапии атенололом и бендрофлуметиазидом происходило снижение ее вклада в формирование величины ДАД. Это, в свою очередь, способствовало увеличению АД в аорте [35].

Важно отметить, что АД обладает высокой прогностической значимостью в отношении развития как МИ, так и ИМ, и других ССО. Так, в исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) у пациентов пожилого возраста с изолированной систолической АГ риск развития МИ был связан с исходно повышенным уровнем АД независимо от уровня среднего АД [36]. О взаимосвязи АД с риском развития геморрагического МИ сообщали H.Selker и соавт. [37]. В исследовании EPICARDIAN величина АД у пожилых людей ассоциировалась с наличием МИ при многовариантном анализе [38]. В исследовании HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) у женщин с высшим квартилем АД риск МИ или транзиторной ишеми-

Таблица 6. Утренняя динамика АД на фоне лечения Экватором и Лодозом.

Показатель	Группа Экватора (n=30)			Группа Лодоза (n=30)		
	исходно	на фоне терапии	Δ	Исходно	На фоне терапии	Δ
Величина утреннего подъема САД, мм рт. ст.	47,2±3,01	39,5±1,6*	-7,8±1,8	52,0±2,2	45,3±1,7*	-6,8±1,9
Величина утреннего подъема ДАД, мм рт. ст.	32,8±2,3	27,3±1,4*	-5,6±1,4	39,1±1,62	34,6±1,3*	-4,5±1,2
Скорость утреннего подъема САД, мм рт. ст./ч	11,4±1,2	7,9±0,3*	-3,5±1,0	11,7±0,3	9,6±0,3*	-2,1±0,4
Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт. ст./ч	7,3±0,6	5,4±0,2*	-1,9±0,5	9,1±0,5	7,2±0,4*	-1,9±0,3

*Различия достоверны ($p < 0,01$) по сравнению с исходными данными.

Таблица 7. Динамика параметров ригидности ОСА на фоне лечения Экватором и Лодозом

Показатель	Экватор (n=30)			Лодоз (n=30)		
	исходно	на фоне терапии	Δ%	исходно	на фоне терапии	Δ%
Индекс жесткости β	4,7±0,3	3,9±0,2*	-15,2±3,8	4,0±0,2	4,3±0,3	6,0±5,3†
Коэффициент эластичности, мм ² /мм рт. ст. ($\times 10^{-1}$)	1,3±0,1	1,6±0,1*	30,3±7,5	1,6±0,1	1,4±0,1	-10,7±4,1†
Коэффициент растяжимости, мм рт. ст. ⁻¹ ($\times 10^{-3}$)	4,0±0,3	5,6±0,3*	52,9±9,3	5,4±0,3	5,6±0,4	9,5±6,1†
Эластический модуль Петерсона, мм рт. ст.	598,5±39,8	452,5±33,2*	-19,2±6,0	494,4±24,2	503,4±38,7	2,1±5,1†
Модуль Юнга, мм рт. ст./мм	839,6±54,1	580,7±42,3*	-25,5±6,0	671,6±33,3	667,7±46,2	0,7±4,9†

*Различия достоверны ($p < 0,01$) по сравнению с исходными данными; †различия достоверны ($p < 0,01$) между группами.

ческой атаки был повышен более чем в 2 раза [39]. После поправок на наличие других ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний высокое ПД ассоциировалось с 30% увеличением риска МИ или транзиторной ишемической атаки ($p < 0,01$) [39]. В исследовании HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial), в которое включали пациентов старше 80 лет, отмечена взаимосвязь между уровнем ПД и развитием новых случаев деменции [40].

Таким образом, опираясь на указанные факты и полученные нами результаты, можно говорить о том, что благодаря более выраженному влиянию на снижение ПД ФК Экватор по сравнению с ФК Лодоз эффективнее уменьшает риск возникновения МИ.

По данным нашего исследования, обе изучаемые ФК хорошо снижают как среднесуточное, так и среднесуточное и средненочное САД и ДАД и позволяют достичь целевых значений АД у значительной части пациентов. Однако ФК амлодипин/лизиноприл в сравнении с ФК бисопролол/ЛХТ приводит к снижению средненочного САД у достоверно ($p < 0,01$) большего числа пациентов. В этой связи заслуживает внимания субанализ ASCOT ABP (ambulatory blood pressure) substudy [41], в котором сравнивали данные СМАД у 1905 пациентов из тех, кто был включен в исследование ASCOT (средний период наблюдения составил 5,5 года). Важным результатом данного субанализа явился тот факт, что комбинация амлодипин/ИАПФ достоверно превосходила комбинацию сравнения (атенолол/диуретик) в уменьшении уровня средненочного САД (на 2,2 мм рт. ст.).

Также в ASCOT ABP substudy было подтверждено прогностическое значение уровня ночного САД (но не дневного САД) как дополнительного (помимо уровня САД, согласно «рутинному» измерению) прогностически неблагоприятного ФР МИ и других ССО.

Кроме того, было показано, что лучшие уровни выживаемости среди пациентов, получавших комбинацию амлодипин/ИАПФ, в основном исследовании ASCOT связаны с более эффективным контролем ночного АД при применении данной комбинации. Те же закономерности выявлены для риска развития ССО, ИМ и особенно МИ [41]. Различия по уровням ночного АД коррелируют с достоверным снижением риска МИ, а также коронарных событий [41].

Следует также отметить, что, по данным другого крупного исследования, повышенное ночное АД является самостоятельным прогностически неблагоприятным ФР раз-

вития ССО независимо от исходных характеристик пациентов, уровня АД по данным «рутинного» измерения и уровня среднесуточного АД по СМАД [42].

С учетом перечисленных фактов применение препарата Экватор может способствовать снижению риска развития ОНМК и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с АГ.

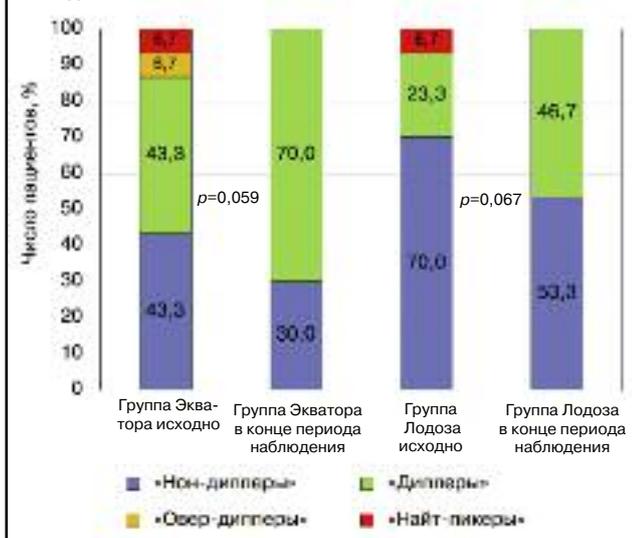
В нашей работе в обеих группах, особенно в группе Экватора, отмечена тенденция к нормализации суточного профиля АД: пациенты с типами суточного профиля АД «нон-диппер» и «найт-пикер» в конце периода наблюдения стали иметь тип суточного профиля «диппер». Такая динамика суточного индекса способствует снижению риска неблагоприятных исходов у пациентов с АГ, поскольку в ряде работ [43–45] показано, что коэффициент ночное САД/дневное САД связан с риском общей, несердечно-сосудистой и сердечно-сосудистой смертности (относительный риск 1,12, 1,14 и 1,10 соответственно; $p < 0,001$; $p < 0,01$; $p < 0,05$). T.Ohkubo и соавт. [46] выявили, что уменьшение ночного снижения АД на 5% повышает риск сердечно-сосудистых событий, смерти на 20%. Кроме того, величина ночного снижения АД, по данным этого исследования, является прогностическим фактором развития ССО и сердечно-сосудистой смертности как у пациентов с АГ, так и у лиц с нормальным АД [46].

K.Kario и соавт. [47] исследовали частоту возникновения МИ у 575 взрослых пациентов с АГ в зависимости от суточного профиля АД, период наблюдения составил 41 мес. Было установлено, что типы суточного профиля АД «найт-пикер» и «овер-диппер» являются независимыми предикторами МИ. Смертность как от МИ, так и от сердечно-сосудистых событий была самой высокой в группе «найт-пикеров». Наибольшая частота развития МИ была зафиксирована также у «найт-пикеров». В этой связи важно отметить, что в нашем исследовании в группе Экватора у 2 пациентов исходно с типом «овер-диппер» и 2 пациентов с типом «найт-пикер» суточного профиля АД произошла его нормализация (тип «диппер»).

Среди «нон-дипперов» выше распространенность когнитивных нарушений [48], утолщения комплекса интима-медиа [49], гипертрофии левого желудочка [50], эпизодов ишемии миокарда [51], нарушений выделительной функции почек и/или протеинурии [52].

Высокая частота встречаемости типа «нон-диппер» суточного профиля АД (около 50%), его большая прогности-

Тип суточного профиля АД у обследованных пациентов исходно и на фоне антигипертензивной терапии Экватором и Лодозом.



ческая значимость (увеличивается риск сердечно-сосудистой смертности, церебральных, коронарных и почечных осложнений) диктуют необходимость в клинической практике использовать антигипертензивные препараты, которые не только хорошо снижают уровень АД в дневные и ночные часы, но и нормализуют суточный профиль АД. Исходя из полученных нами результатов к таким препаратам можно отнести и исследуемые нами ФК, в первую очередь Экватор.

В настоящем исследовании было установлено, что препарат Экватор достоверно лучше по сравнению с Лодозом влияет на параметры variability АД как в дневное, так и в ночное время. Здесь следует отметить, что исходя из данных ASCOT [30] variability АД (в частности САД) служит сильным достоверным предиктором развития как МИ, так и ИМ, независимым от изменений уровня САД за все время наблюдения в исследовании (около 5 лет), а также от возраста и пола пациентов.

В ряде работ [53, 54] была выявлена значимость влияния повышенной variability АД как в дневные, так и в ночные часы на риск развития МИ при АГ. Обнаружено, что variability среднедневного САД и ДАД, средненочного САД является независимым предиктором развития как цереброваскулярных, так и коронарных событий [55]. Заслуживает особого внимания исследование X-CELLENT (The NatriX SR Versus Candesartan and Amlodipine in the Reduction of Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients) [56], в котором в популяции из 577 пациентов изучалось влияние кандесартана, амлодипина и индапамида на снижение АД и его variability в течение суток по данным СМАД. Период наблюдения составил 3 мес. Было выявлено, что все три препарата эффективно снижали АД, однако только амлодипин и индапамид достоверно уменьшали variability АД в течение суток. Существует и ряд других исследований [57–59], в которых также установлена способность антагонистов кальция достоверно снижать variability АД.

Таким образом, можно сделать вывод, что применение препарата Экватор способствует также снижению риска развития МИ и ИМ через механизмы снижения variability АД в дневные и ночные часы.

В нашей работе установлено, что обе ФК, Экватор и Лодоз, эффективно влияли на утреннюю динамику АД – уменьшали величину и скорость утреннего подъема САД и ДАД. Важно отметить, что общепризнанным фактом является наличие взаимосвязи между утренней динамикой АД и риском возникновения неблагоприятных церебро-

васкулярных и сердечно-сосудистых событий. Так, K.Kario и соавт. [60] при длительном наблюдении за больными АГ обнаружили положительную корреляционную связь между частотой МИ и величиной утреннего подъема АД, при этом степень повышения утреннего давления не зависела от уровня среднесуточного АД и ряда других показателей. По мнению авторов, этот показатель является независимым и прогностически значимым фактором в развитии мозговых осложнений. На основании этого и других исследований высказывается предположение, что одним из факторов, вызывающих развитие МИ, является избыточное повышение САД в утренние часы [60, 61]. Показано, что утренний подъем АД на 10 мм рт. ст. ассоциируется с увеличением риска развития МИ на 22% [62].

В нашей работе исследовался также ряд параметров ригидности ОСА – индекс жесткости, коэффициент эластичности, коэффициент растяжимости, эластический модуль Петерсона и модуль Юнга. Было выявлено, что в группе Экватора все указанные показатели достоверно ($p < 0,01$) улучшились – уменьшились индекс жесткости, модуль Юнга и Петерсона, возросли коэффициенты эластичности и растяжимости. В группе Лодоза показатели ригидности ОСА достоверно не изменились.

Важно подчеркнуть, что в настоящее время повышенная ригидность сонных артерий признана новым ФР развития прежде всего МИ, а также сосудистой деменции и депрессии [6]. В метаанализе, проведенном T.van Solten и соавт. [6], показано, что жесткость сонных артерий является предиктором МИ, независимым от других сердечно-сосудистых ФР и жесткости аорты. Таким образом, улучшение упруго-эластических свойств сонных артерий может рассматриваться как один из методов профилактики неблагоприятных цереброваскулярных событий.

На сегодняшний день имеется ограниченное число сравнительных исследований, посвященных влиянию комбинированной антигипертензивной терапии на параметры жесткости артерий в общем и ОСА в частности.

Так, в цитируемом выше исследовании С.В.Недогоды и соавт. [33] было выявлено, что более выраженное снижение каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) происходило на фоне терапии препаратом Экватор по сравнению с препаратом Ко-ренитек (30,5% vs 9,2% соответственно). Таким образом, по способности улучшать эластичность артерий ФК амлодипин/лизиноприл превосходила комбинацию эналаприл/ГХТ.

В работе Г.В.Дзяк и соавт. [63] оценивался эффект 12-недельной терапии ФК Экватор на показатели жесткости артерий у пациентов с ГБ II стадии. Параметры ригидности артерий определяли методом артериографии с расчетом брахиального и аортального индекса аугментации (ИА), а также СРПВ в аорте. Применение препарата Экватор позволило достоверно снизить СРПВ, брахиальный и аортальный ИА и тем самым улучшить упруго-эластические свойства артериальной стенки. Следует отметить, что согласно данным S.Laurent и соавт. [64] повышенная жесткость аорты служит независимым предиктором развития фатального МИ. Таким образом, снижение ригидности аорты является еще одним дополнительным механизмом, благодаря которому ФК Экватор уменьшает риск развития данного грозного цереброваскулярного осложнения.

В исследовании ELVERA изучали эффективность комбинации амлодипина и лизиноприла у пациентов пожилого возраста с ГБ. Показаны высокая эффективность данной комбинации, регресс гипертрофии миокарда и улучшение диастолической функции левого желудочка, при этом гипотензивный эффект не сопровождался снижением кровотока в органах-мишенях (сердце, мозг, почки) [65].

В другом двойном слепом рандомизированном исследовании R.Asmag и соавт. [66] сравнивали гипотензивный

эффект и влияние на аортальную СРПВ и степень выраженности отраженной пульсовой волны (методика апplanationной тонометрии) низкодозной комбинации ИАПФ (периндоприл)/диуретик (индапамид) с монотерапией β -АБ (атенолол). В работу был включен 471 пациент, период наблюдения составил 12 мес. По результатам исследования выявлено, что комбинация ИАПФ/диуретик достоверно лучше снижает офисное САД и ПД. У комбинации ИАПФ/диуретик было обнаружено благоприятное влияние на состояние сонных артерий в виде достоверного уменьшения скорости отраженной каротидной пульсовой волны, чего не отмечалось при лечении атенололом.

Так, J.Ferguson и соавт. [67] сравнивали влияние 8-недельной терапии ФК фозиноприл/ГХТ, монотерапии амлодипином и монотерапии индапамидом на параметры АД и ИА, рассчитанный по данным апplanationной тонометрии, у пациентов с изолированной систолической АГ. Более выраженное снижение ИА, центрального аортального давления и среднесуточного и средненочного САД наблюдалось в группе пациентов, получавших ФК фозиноприл/ГХТ, в отличие от пациентов, получавших монотерапию.

Возможные механизмы позитивного влияния на параметры жесткости артерий у ИАПФ включают снижение окислительного стресса, воспаления, улучшение эндотелиальной функции и положительное влияние на процессы вазодилатации за счет ингибирования ангиотензина II, что вызывает расслабление гладких мышц и регресс ремоделирования сосудистой стенки [68]. Важным аспектом органопротекторного действия комбинации блокатора кальциевых каналов и ИАПФ является предупреждение или замедление ремоделирования сосудов (с изменением их структуры и эндотелиальной дисфункцией) [63]. Сочетанное применение амлодипина и лизиноприла сопровождается снижением жесткости сосудистой стенки, улучшением эндотелийзависимой вазодилатации за счет возрастания продукции оксида азота [69].

Таким образом, ФК амлодипин/лизиноприл обладает рядом преимуществ перед комбинацией β -АБ/диуретик: более выраженный антигипертензивный эффект, особенно в отношении САД и ПД, в том числе на протяжении всех суток и в ночное время, снижение вариабельности АД, улучшение параметров растяжимости сонных артерий. Все эти преимущества обеспечивают ФК амлодипин/лизиноприл более выраженное церебропротективное действие и позволяют рассматривать ее в качестве комбинации первого выбора при лечении пациентов с АГ.

Литература/References

1. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R et al; Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014; 383: 245–54.
2. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386: 743–800.
3. Ovbiagele B, Goldstein LB, Higashida RT et al; American Heart Association Advocacy Coordinating Committee and Stroke Council. Forecasting the future of stroke in the United States: a policy statement from the American Heart Association and American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 2361–75.
4. 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). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
5. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небтеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010; 7 (3): 5–26. / Chazova I.E., Ratova L.G., Boitsov S.A., Nebteridze D.V. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii (Rekomendatsii Rossiiskogo meditsinskogo obshchestva po arterial'noi gipertenzii i Vserossiiskogo nauchnogo obshchestva kardiologov). *Systemic Hypertension*. 2010; 7 (3): 5–26. [in Russian]
6. Van Sloten TT, Stehouwer CD. Carotid Stiffness: A Novel Cerebrovascular Disease Risk Factor. *Pulse (Basel)* 2016; 4 (1): 24–7.
7. Mitchell GE. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J Appl Physiol* 2008; 105: 1652–60.
8. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension* 2005; 46: 200–4.

9. Tzourio C, Laurent S, DeBette S. Is hypertension associated with an accelerated aging of the brain? *Hypertension* 2014; 63: 894–903.
10. Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 938–48.
11. Schillaci G, Bilò G, Pucci G et al. Relationship between short-term blood pressure variability and large-artery stiffness in human hypertension: findings from 2 large databases. *Hypertension* 2012; 60: 369–77.
12. Selwaness M, van den Bouwhuisen Q, Mattace-Raso FU et al. Arterial stiffness is associated with carotid intraplaque hemorrhage in the general population: the Rotterdam study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34: 927–32.
13. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; 894: 1–253.
14. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604–12.
15. O'Brien E, Parati G, Stergiou G et al on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Guidelines European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Hypertension* 2013; 31: 1731–68.
16. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588–605.
17. Pignoli P, Tremoli E, Poli A et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399–406.
18. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc* 2012; 34: 290–6.
19. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 554–66.
20. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний. Руководство для врачей. Под ред. В.П.Куликова. М.: СТРОМ, 2007. / Ul'trazvukovaya diagnostika sosudistykh zabolevaniy. Rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. V.P.Kulikova. M.: STROM, 2007. [in Russian]
21. Геморрагический инсульт. Практическое руководство. Под ред. В.И.Скворцовой, В.В.Крылова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. / Gemorragicheskii insult. Prakticheskoe rukovodstvo. Pod red. V.I.Skvortsovoi, V.V.Krylova. M.: GEOTAR-Media, 2005. [in Russian]
22. Кобалава ЖД. Роль систолического артериального давления в развитии органных нарушений. *Рус. мед. журн.* 2001; 10: 415–8. / Kobalava Zh.D. Rol' sistolicheskogo arterial'nogo davleniia v razvitiu organnykh narushenii. *Rus. med. zhurn.* 2001; 10: 415–8. [in Russian]
23. Stamper J, Stamper R, Neaton J. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. *Arch Intern Med* 1993; 153: 598–615.
24. Petrovich H, Curb J, Bloom-Marcus E. Isolated systolic hypertension and risk of stroke in Japanese-American men. *Stroke* 1995; 26: 25–9.
25. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: relationship between baseline risk factors and coronary heart disease and total mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Prev Med* 1986; 15: 254–73.
26. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–44.
27. Kannel W, Gordon T, Schwartz M. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Am J Cardiol* 1971; 27: 335–46.
28. Kannel W. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000; 13 (Pt. 2): S3–S10.
29. Stokes J 3rd, Kannel WB, Wolf PA et al. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham study: 30 years of follow-up. *Hypertension* 1989; 13 (Suppl. 1): 113–118.
30. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al; ASCOT Investigators. 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 (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
31. Луккина Ю.В., Марцевич С.Ю. Бисопролол – высокоселективный бета-адреноблокатор с позиции доказательной медицины. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010; 6 (1): 103–7. / Lukkina Yu.V., Martsevich S.Yu. Bisoprolol – vysokoselektivnyi beta-adrenoblockator s pozitsii dokazatel'noi meditsiny. *Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii.* 2010; 6 (1): 103–7. [in Russian]
32. Оганезова Л.Г. Бисопролол – оптимальный бета-адреноблокатор для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Рус. мед. журн.* 2012; 11: 560–2. / Oganezova L.G. Bisoprolol – optimal'nyi beta-adrenoblockator dlia lecheniia serdечно-sosudistykh zabolevaniy. *Rus. med. zhurn.* 2012; 11: 560–2. [in Russian]
33. Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А. и др. Сравнительная эффективность фиксированных комбинаций лизиноприла с аmlодипином и эналаприла с гидрохлортиазидом. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2013; 12 (2): 25–9. / Nedogoda S.V., Chumachek E.V., Ledieva A.A. i dr. Sravnitel'naya effektivnost' fiksirovannykh kombinatsii lizinopriila s amlodipinom i enalapriila s gidrokhlortiazidom. *Kardiovask. terapiia i profilaktika.* 2013; 12 (2): 25–9. [in Russian]
34. Williams B, Lacy PS, Thom SM et al. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113 (9): 1213–25.
35. Бойцов С.А. Исследование ASCOT как аргумент в борьбе «нового» со «старым» и шаг к переоценке «системы ценностей». *Consilium Medicum.* 2006; 8 (11): 5–11. / Boitsov S.A. Issledovanie ASCOT kak argument v bor'be «novogo» so «starym» i shag k pereotsenke «sistemy tsnnostei». *Consilium Medicum.* 2006; 8 (11): 5–11. [in Russian]
36. Domanski MJ, Davis BR, Pfeffer MA et al. Isolated systolic hypertension: prognostic information provided by pulse pressure. *Hypertension* 1999; 34: 375–80.
37. Selker HP, Beshansky J, Schmid CH. Presenting pulse pressure predicts thrombolytic therapy-related intracranial hemorrhage. Thrombolytic predictive instrument (TPI) project result. *Circulation* 1994; 90: 1657–61.
38. Fernández-Escribano Hernández M, Suárez Fernández C, Sáez Vaquero T et al. Relationship between pulse pressure and clinical cardiovascular damage in elderly subjects of EPICARDIAN study. *Rev Clin Esp* 2007; 207 (6): 284–90.
39. Nair GV, Chaput LA, Vittinghoff E, Herrington DM. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Investigators. Pulse pressure and cardiovascular events in postmenopausal women with coronary heart disease. *Chest* 2005; 127 (5): 1498–506.
40. Peters R, Beckett N, Fagard R et al. Increased pulse pressure linked to dementia: further results from the Hypertension in the Very Elderly Trial – HYVET. *J Hypertens* 2013; 31 (9): 1868–75.
41. Dolan E, Stanton AV, Thom S et al; ASCOT Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients – an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. *J Hypertens* 2009; 27 (4): 876–85.
42. Dolan E, Stanton A, Thijs L et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005; 46: 156–61.
43. Boggia J, Li Y, Thijs L et al; International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators. Prognostic accuracy of day vs. night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007; 370: 1219–29.
44. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA et al. Prognostic significance of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with history of cardiovascular disease. *Blood Press Monit* 2008; 13: 325–32.
45. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA et al. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens* 2009; 23: 645–53.
46. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertension* 2002; 20: 2183–9.
47. Kario K, Pickering TG, Matsuo T et al. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001; 38 (4): 852–7.
48. Guo H, Tabara Y, Igase M et al. Abnormal nocturnal blood pressure profile is associated with mild cognitive impairment in the elderly: the J-SHIP study. *Hypertens Res* 2010; 33 (1): 32–6.
49. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L et al. Target organ damage and non-dipping pattern defined by two sessions of ambulatory blood pressure monitoring in recently diagnosed essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2001; 19: 1539–45.
50. Cuspidi C, Michev I, Meani S et al. Reduced nocturnal fall in blood pressure, assessed by two ambulatory blood pressure monitorings and cardiac alterations in early phases of untreated essential hypertension. *J Human Hypertens* 2003; 17: 245–51.
51. Pierdomenico S, Bucci A, Costantini F et al. Circadian blood pressure changes and myocardial ischemia in hypertensive patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (7): 1627–34.
52. Timio M, Venanzi S, Lolli S et al. "Non-dipper" hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3-year longitudinal study. *Clin Nephrol* 1995; 43 (6): 382–7.
53. Frattola A, Parati G, Cuspidi C et al. Prognostic value of 24-hour pressure variability. *J Hypertens* 1993; 11: 1133–7.
54. Parati G, Ulian L, Santucci C et al. Blood pressure variability, cardiovascular risk and antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995; 13 (Suppl. 4): S27–S34.
55. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R et al. Impact of Blood Pressure Variability on Cardiac and Cerebrovascular Complications in Hypertension. *Am J Hypertens* 2007; 20: 154–61.
56. Zhang Y, Agnoletti D, Safar ME, Blacher J. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability: the Natrilix SR versus candesartan and amlodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients (X-CELLENT) study. *Hypertension* 2011; 58 (2): 155–60.
57. Pringle E, Phillips C, Thijs L et al. Systolic blood pressure variability as a risk factor for stroke and cardiovascular mortality in the elderly hypertensive population. *J Hypertens* 2003; 21: 2251–7.
58. Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M. Effects of amlodipine and valsartan on vascular damage and ambulatory blood pressure in untreated hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2006; 20: 787–94.
59. Mancia G, Parati G, Bilò G et al. Assessment of long-term antihypertensive treatment by clinic and ambulatory blood pressure: data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *J Hypertens* 2007; 25: 1087–94.
60. Kario K, Pickering TG, Umeda Y et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. A prospective study. *Circulation* 2003; 107: 1401–6.
61. Stergiou GS, Vemmos KN, Pliarchopoulou KM et al. Parallel morning and evening surge in stroke onset, blood pressure, and physical activity. *Stroke* 2002; 33: 1480–6.
62. Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke* 1998; 29 (5): 992–6.
63. Дзяк Г.В., Колесник Т.В., Колесник Э.Л. Динамика показателей жесткости артериальной стенки на фоне комбинированной антигипертензивной терапии. Украинский мед. журн. 2011; 5 (85): 57–9. / Dzyak G.V., Kolesnik T.V., Kolesnik E.L. Dinamika pokazatelei zhestkosti arterial'noi stenki na fone kombinirovanoi antipertenzivnoi terapii. *Ukrainskii med. zhurn.* 2011; 5 (85): 57–9. [in Russian]
64. Laurent S, Katsahian S, Fassot C et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34 (5): 1203–36.
65. Terpstra WF, May JE, Smit AJ et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens* 2001; 19 (2): 303–9.
66. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME; REASON Project Coordinators and Investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001; 38 (4): 922–6.
67. Ferguson JM, Minas J, Siapantzas S et al. Effects of a fixed-dose ACE inhibitor-diuretic combination on ambulatory blood pressure and arterial properties in isolated systolic hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 51 (6): 590–5.
68. Protogerou AD, Stergiou GS, Vlachopoulos C et al. The effect of antihypertensive drugs on central blood pressure beyond peripheral blood pressure. Part II: evidence for specific class-effects of antihypertensive drugs on pressure amplification. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 272–89.
69. Muesan ML, Salvetti M, Monteduro C et al. Effect of treatment on flow-dependent vasodilation of the brachial artery in essential hypertension. *Hypertension* 1999; 33 (1 Pt. 2): 575–80.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова; проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Кочетков Алексей Иванович – ассистент каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: ak_info@list.ru

Стресс-преодолевающее поведение у лиц с малыми аномалиями сердца: существуют ли половые различия?

А.И.Кодочигова^{✉1}, Е.С.Оленко¹, В.Ф.Киричук¹, М.М.Курако²

¹ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Минздрава России. 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112;

²ГУЗ Областной клинический кардиологический диспансер. 410039, Россия, Саратов, ул. Крымская, д. 15

Цель работы – определить и сравнить особенности стресс-преодолевающего поведения у лиц молодого возраста с малыми аномалиями сердца (МАС) разной степени выраженности с учетом их половой принадлежности. С помощью методики Э.Хайма (на построение стресс-преодолевающего поведения с дифференциацией по сферам) и теста С.Субботина (на стрессоустойчивость) были обследованы 145 клинически здоровых лиц мужского и женского пола, средний возраст – 22,2 (20,1; 23,0) года, с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца, оцененные при доплерэхокардиографии. Все наблюдаемые лица были поделены на 2 группы: основную (n=83) – с минимальными проявлениями синдрома дисплазии соединительной ткани сердца и группу сравнения (n=62) – с МАС умеренной степени выраженности. Показано, что у лиц с МАС умеренной степени выраженности уровни стрессоустойчивости и адаптивности в когнитивной, эмоциональной и поведенческой сферах стресс-преодолевающего поведения существенно ниже, чем у тех, у кого проявления МАС были менее выражены, вне зависимости от их половой принадлежности ($p < 0,05$).

Ключевые слова: малые аномалии сердца, половые различия, стресс-преодолевающее поведение.

[✉]kodochigovaai@yandex.ru

Для цитирования: Кодочигова А.И., Оленко Е.С., Киричук В.Ф., Курако М.М. Стресс-преодолевающее поведение у лиц с малыми аномалиями сердца: существуют ли половые различия? *Consilium Medicum*. 2016; 18 (12): 40–43.

Stress-overcoming behaviour in patients with minor heart anomalies: is there an influence of sex?

A.I.Kodochigova^{✉1}, E.S.Olenko¹, V.F.Kirichuk¹, M.M.Kurako²

¹V.I.Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 410012, Russian Federation, Saratov, ul. Bol'shaia Kazach'ia, d. 112;

²Regional Clinical Cardiology Clinic. 410039, Russian Federation, Saratov, ul. Krymskaia, d. 15

Objective: to determine and compare the features of stress overcoming behavior in young patients with minor heart anomalies (MHA) of varying severity based on their gender. Using techniques E.Heim (building stress overcoming behavior differentiated according to spheres) and test S.Subbotin (stress) were examined in 145 healthy men and women (mean age – 22.16±2.42 years) with syndrome of connective tissue dysplasia of heart assessed by Doppler echocardiography was efficient. All observed individuals were divided into 2 groups: basic (n=83) with minimal manifestations of the syndrome of connective tissue dysplasia of heart and the comparison group (n=62) with MHA moderate severity. It is shown that in individuals with MHA moderate levels of stress resistance and adaptability in cognitive, emotional and behavioral spheres of the stress overcoming behavior significantly lower than for those who have symptoms of MHA was less pronounced irrespective of gender ($p < 0.05$).

Key words: small anomalies of the heart, sex differences, stress overcoming behavior.

[✉]kodochigovaai@yandex.ru

For citation: Kodochigova A.I., Olenko E.S., Kirichuk V.F., Kurako M.M. Stress-overcoming behaviour in patients with minor heart anomalies: is there an influence of sex? *Consilium Medicum*. 2016; 18 (12): 40–43.

Введение

Дисплазия соединительной ткани приобретает все большее значение в структуре сердечно-сосудистой патологии [1, 2]. Это обусловлено тем, что особенностью морфогенеза соединительной ткани является ее участие в формировании каркаса сердца практически на всех этапах онтогенеза. Малые аномалии сердца (МАС) представляют собой группу состояний, обусловленных врожденными структурными и метаболическими нарушениями соединительной ткани [3, 4]. С одной стороны, когда выявление МАС является случайным и не сопровождается какими-либо иными признаками дисплазии соединительной ткани и/или отклонениями морфологии и функции сердца, можно относить их к варианту нормы [4, 5]. С другой – значимые МАС могут с годами сами становиться причиной самых разнообразных осложнений или усугублять другие патологические состояния или заболевания [2, 6, 7]. Многие авторы определяют лиц с дисплазией соединительной ткани как пациентов, формирующих группу повышенного психологического риска [4, 8, 9], но изучение стресс-преодолевающего поведения и стрессоустойчивости лиц с МАС в зависимости от их половой принадлежности ранее не проводилось.

Цель работы – провести сравнительный анализ особенностей стресс-преодолевающего поведения у лиц молодого возраста с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца с учетом пола и степени выраженности МАС.

Объекты и методы

Были обследованы клинически здоровые лица мужского и женского пола (n=145) с МАС разной степени выраженности (оцененные с помощью одномерной, двухмерной и доплерэхокардиографии) в возрасте от 18 до 26 лет, средний возраст составил 22,2 (20,1; 23,0) года.

Для оценки особенностей стресс-преодолевающего поведения применялся адаптированный вариант методики Э.Хайма, позволяющей рассмотреть когнитивные, эмоциональные и поведенческие составляющие копинг-механизма; для определения уровня стрессоустойчивости – тест С.Субботина, позволяющий выявить не только ситуативную стрессоустойчивость, но и более постоянную составляющую совокупности личностных черт.

Наряду с традиционными клиническими методами исследования (по существующим стандартам), всем лицам проводили эхокардиографическое исследование в одномерном и двухмерном режимах на аппарате Philips iE 33 (Голландия).

На основании полученных результатов все наблюдаемые лица были поделены на 2 группы, сопоставимые по возрасту и полу:

1) основная группа – лица мужского (n=41) и женского (n=42) пола с минимальными проявлениями синдрома дисплазии соединительной ткани сердца (изолированный пролапс митрального клапана или дополнительная хорда);

Результаты тестирования по Э.Хайму у наблюдаемых лиц мужского и женского пола основной группы и группы сравнения (%)								
Копинг-сферы	Группы							
	Основная				Сравнения			
	мужчины		женщины		мужчины		женщины	
	А	Н	А	Н	А	Н	А	Н
Когнитивная	61,3	0,2	65,2	0,3	54,5	16,8	58,3	16,0
Эмоциональная	83,9	3,2	82,6	3,8	79,5	7,8	79,1	8,4
Поведенческая	60,8	2,4	64,5	0,3	59,1	8,4	62,5	6,8

Примечание. А – адаптивные формы, Н – неадаптивные формы.

2) группа сравнения – лица мужского (n=30) и женского (n=32) пола с МАС умеренной степени выраженности (пролапс митрального клапана в сочетании с дополнительной хордой, пролапс трикуспидального клапана в сочетании с дополнительной хордой или другие проявления МАС).

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice); все участники перед исследованием подписали письменное информированное согласие.

Для статистического анализа полученных результатов использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0, Microsoft Excel 7.0. для Windows с проверкой нулевой гипотезы о соответствии закону нормального распределения на основе вычисления критерия Шапиро–Уилкса и последующим использованием непараметрических методов. Данные представлены в виде медианы (Me) со значениями квартильного диапазона (25%, 75%) для выборок. Надежность используемых статистических оценок принималась не менее 95%.

Результаты

Сравнительный анализ стресс-преодолевающего поведения во всех копинг-сферах у обследуемых лиц мужского и женского пола основной группы и группы сравнения представлен в таблице.

Как видно из данных, приведенных в таблице, при построении копинг-стратегий лица с умеренными проявлениями МАС были менее адаптивны в когнитивной, эмоциональной и поведенческой копинг-сферах, чем лица с МАС минимальной степени выраженности ($p < 0,05$).

В когнитивной копинг-сфере лица с МАС умеренной степени выраженности статистически значимо чаще, чем лица основной группы, выбирали неадаптивные копинг-реакции (см. таблицу); $p < 0,05$.

Статистически достоверных различий при анализе когнитивных и эмоциональных копинг-стилей представителей основной группы мужского и женского пола не было получено. Среди поведенческих когнитивных стратегий у мужчин с минимально выраженными проявлениями дисплазии соединительной ткани сердца по сравнению с обследуемыми лицами женского пола этой же группы доля неадаптивных копинг-форм была несколько выше, адаптивных же копинг-реакций – ниже, однако различия были несущественны.

У лиц мужского пола с МАС умеренной степени выраженности по сравнению с представителями женского пола из группы сравнения удельный вес адаптивных когнитивных и поведенческих копинг-стилей был несущественно ниже, а неадаптивных – выше. Статистически значимых различий при анализе эмоциональных копинг-реакций представителей мужского и женского пола группы сравнения не было выявлено (см. таблицу).



При детальном анализе построения стресс-преодолевающего поведения у наблюдаемых нами лиц было установлено следующее.

В когнитивной сфере представители группы сравнения (как женского, так и мужского пола) чаще были озабочены сохранением самооценки, реже анализировали существующие проблемы и чаще отступали перед трудностями, чем лица основной группы.

В эмоциональной сфере они подавляли свои эмоции, обвиняли себя в собственных проблемах, проявляли покорность, агрессивность. Лица основной группы агрессивных тенденций не имели ($p < 0,04$).

Из адаптивных поведенческих копинг-форм лица мужского пола (так же, как и женского) с МАС минимальной степени выраженности чаще отдавали предпочтение альтруизму и обращению за советом и помощью, реже – сотрудничеству со значимыми людьми, а среди неадаптивных поведенческих копинг-реакций, помимо активного избегания, выбирали еще и отступление, которому отдавали предпочтение лица женского пола основной группы ($p < 0,04$).

Результаты сравнительного анализа уровней стрессоустойчивости по методике С.Субботина у лиц основной группы и группы сравнения представлены на рисунке.

Как видно из данных, представленных на рисунке, стрессоустойчивость у лиц основной группы была на высоком (28 баллов), а группы сравнения – на среднем (34 балла) уровне.

Кроме того, обращало на себя внимание то, что в экстремных ситуациях лица с МАС умеренной степени выраженности были достоверно менее устойчивы к действию стрессовых агентов, чем лица с дисплазией соединительной ткани сердца минимальной степени выраженности ($p < 0,04$).

При сравнении результатов теста С.Субботина представителей основной группы и группы сравнения, в зависимости от их половой принадлежности, статистически значимых изменений не было получено.

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствовали о том, что для клинически здоровых лиц основной группы были характерны оптимистичность, отсутствие сложностей в межличностных взаимодействиях, твердость при достижении поставленной цели, высокая устойчивость в стрессовых ситуациях, а также достоверное преобладание конструктивных форм стресс-преодолевающего поведения во всех копинг-сферах.

У лиц группы сравнения хотя и преобладали адаптивные формы стресс-преодолевающего поведения в когнитивной, эмоциональной и поведенческой сферах, но устойчивость к стрессу была на среднем уровне. Кроме того, одновременно с общительностью и эмпатией, они отличались повышенным стремлением получить любовь и признание окружающих и проявлением агрессии в тех случаях, когда им в этом отказывали.

По результатам ряда исследований, у лиц с пролапсом митрального клапана в сочетании с дополнительной хордой и другими проявлениями МАС были выявлены следующие психологические особенности: снижение самооценки, уровня притязаний, эмоциональной устойчивости, стрессоустойчивости, а астеноневротические и ипохондрические расстройства выявлялись в 74,5% случаев [9–12].

Анализируя особенности личностного реагирования представителей группы сравнения и основной группы, было выявлено, что у последних доля адаптивных копинг-стилей во всех сферах стресс-преодолевающего поведения была достоверно выше, так же как и устойчивость к действию стрессовых агентов в экзквизитных ситуациях.

Лица с МАС минимальной степени выраженности были более доброжелательны, оптимистичны и менее агрессивны, чем представители с МАС умеренной степени выраженности. Это было справедливо в отношении наблюдаемых нами лиц и мужского, и женского пола.

Хотелось бы отметить, что в некоторых работах [13], где рассматривались лица с МАС и другими проявлениями соединительнотканной дисплазии, были установлены более высокие уровни тревожности и алекситимии у тех, у кого проявления дисплазии соединительной ткани были выражены в большей степени. Однако объектом исследования были дети, а среди психофизиологических методов исследования не использовались те, которые были направлены на индикацию построения стресс-преодолевающего поведения.

При общей схожести психологических портретов как в основной, так и в группе сравнения было показано, что более отчетливо противоречивость интрапсихических черт представлена у лиц и мужского, и женского пола с МАС умеренной степени выраженности, что вело у них к увеличению удельного веса неадаптивных и уменьшению адаптивных копинг-форм во всех сферах стресс-преодолевающего поведения. В экзквизитных ситуациях лица с МАС умеренной степени выраженности были менее устойчивы к действию стрессовых агентов по сравнению с лицами с МАС минимальной степени выраженности.

Выводы

1. Построение стресс-преодолевающего поведения у лиц с МАС не зависит от их половой принадлежности.
2. Чем более выражены проявления соединительнотканной дисплазии сердца, тем ниже стрессоустойчивость и адаптивность во всех сферах стресс-преодолевающего поведения.

Конфликт интересов не заявляется.

Литература/References

1. Земцовский Э.В. Соединительнотканная дисплазия сердца. СПб.: Политекс, 2000. / Zemcovskii E.V. Soedinitel'notkannye displazii serdtsa. SPb.: Politeks, 2000. [in Russian]
2. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Малые аномалии сердца. Ставрополь: СтГМА, 2005. / Yagoda A.V., Gladkikh N.N. Malye anomalii serdtsa. Stavropol': StGMA, 2005. [in Russian]
3. Трисветова К.В., Бова А.А. Малые аномалии сердца. Клиническая медицина. 2002; 1: 9–14. / Trisvetova K.V., Bova A.A. Malye anomalii serdtsa. Klin. meditsina. 2002; 1: 9–14. [in Russian]
4. Мутафьян О.А. Пороки и малые аномалии сердца у детей и подростков: уч.-метод. пособие для преподавателей и студ. мед. и фарм. вузов. СПб.: СПбМАПО, 2005. / Mutafian O.A. Poroki i malye anomalii serdtsa u detei i podrostkov: uch.-metod. posobie dlia prepodavatelei i stud. med. i farm. vuzov. SPb.: SPbMAPO, 2005. [in Russian]
5. Земцовский Э.В. Диспластические синдромы и фенотипы. Диспластическое сердце. СПб.: Олга, 2007. / Zemcovskii E.V. Displasticheskie sindromy i fenotipy. Displasticheskoe serdce. SPb.: Ol'ga, 2007. [in Russian]
6. Григорян Я.С. Клинико-фенотипическая характеристика и нарушение длительности QT-интервала у пациентов с малыми аномалиями сердца. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ставрополь, 2011. / Grigorian Ya.S. Kliniko-fenotipicheskaia kharakteristika i narushenie dlitel'nosti QT-intervalu u patsientov s malymi anomaliami serdtsa. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Stavropol', 2011. [in Russian]
7. Boon R. Artificial chordae for pediatric mitral and tricuspid valve repair. Eur J Cardiothorac Surg 2007; 32 (1): 143–8.
8. Кодочигова А.И., Курако М.М., Киричук В.Ф. и др. Защитно-компенсаторное поведение женщин с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца. Сердечная недостаточность. 2015; 16 (2): 125–8. / Kodochigova A.I., Kurako M.M., Kirichuk V.F. i dr. Zashchitno-kompensatornoe povedenie zhenshchin s sindromom displazii soedinitel'noi tkani serdtsa. Serdechnaia nedostatochnost'. 2015; 16 (2): 125–8. [in Russian]
9. Chaleby K, Ziady G. Mitral valve prolapse and social phobia. Br J Psychiat 1998; 152: 280–1.
10. Степура О.Б. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1995. / Stepura O.B. Sindrom displazii soedinitel'noi tkani serdtsa. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 1995. [in Russian]
11. Панков Д.Д., Румянцев А.Г. Вегетативно-сосудистая дисфункция у подростков, как проявление дисморфогенеза. Рос. педиатр. журн. 2001; 1: 39–41. / Pankov D.D., Rumiantsev A.G. Vegetativno-sosudistaiia disfunktsiia u podrostkov, kak proiavlenie dismorfogeneza. Ros. pediater. zhurn. 2001; 1: 39–41. [in Russian]
12. Аникин В.В. Пролапс митрального клапана: решенные и нерешенные проблемы. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2003; 2 (3): 16–41. / Anikin V.V. Prolaps mitral'nogo klapana: reshennye i nereshennye problemy. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2003; 2 (3): 16–41. [in Russian]
13. Первичко Е.Н. Состояние психической напряженности у больных с минимальной морфофункциональной патологией сердца (на примере больных с пролапсом митрального клапана и с аномально расположенными хордами). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1996. / Pervichko E.N. Sostoianie psikhicheskoi napriazhennosti u bol'nykh s minimal'noi morfofunktsional'noi patologiei serdtsa (na primere bol'nykh s prolapsom mitral'nogo klapana i s anomal'no raspolozhennymi khordami). Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 1996. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кодочигова Анна Ивановна – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И.Разумовского. E-mail: kodochigovaa@yandex.ru

Оленко Елена Сергеевна – д-р мед. наук, проф. каф. нормальной физиологии им. И.А.Чувского ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И.Разумовского

Киричук Вячеслав Федорович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. нормальной физиологии им. И.А.Чувского ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И.Разумовского

Курако Мария Михайловна – канд. мед. наук, врач функциональной диагностики ГУЗ ОКД

Клиническая фармакология торасемида: особенности фармакокинетики и фармакогенетики

М.В.Леонова[✉], Э.Э.Алимова, Ю.Н.Еремина

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

В статье обсуждаются вопросы фармакогенетики у пациентов с артериальной гипертензией, влияния фармакогенетического полиморфизма различных генов в эффективности и безопасности петлевого диуретика торасемида. Представлен обзор научных данных по влиянию генетического полиморфизма генов метаболизирующего фермента CYP2C9 и анионного транспортера на фармакокинетику препарата (печеночный и почечный клиренс), а также на фармакодинамику (выраженность диуретического и салуретического эффектов).

Ключевые слова: торасемид, фармакогенетический полиморфизм, метаболизм, транспортер.

[✉]anti23@mail.ru

Для цитирования: Леонова М.В., Алимова Э.Э., Еремина Ю.Н. Клиническая фармакология торасемида: особенности фармакокинетики и фармакогенетики. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (12): 44–48.

Torsemide clinical pharmacology: pharmacokinetics and pharmacogenetics

M.V.Leonova[✉], E.E.Alimova, Yu.N.Eremina

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 discusses the issues of pharmacogenetics in hypertensive patients, the influence of pharmacogenetic polymorphisms of different genes in the efficacy and safety of loop diuretic torasemide. A review of the scientific evidence on the influence of genetic polymorphism of metabolizing enzyme CYP2C9 and anion transporter on the pharmacokinetics of the drug (hepatic and renal clearance) and the pharmacodynamics (pronounced diuretic and saluretic effects) are also discussed.

Key words: torasemide, pharmacogenetic polymorphisms, metabolism, conveyor.

[✉]anti23@mail.ru

For citation: Leonova M.V., Alimova E.E., Eremina Yu.N. Torasemide clinical pharmacology: pharmacokinetics and pharmacogenetics. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (12): 44–48.

За последние 10 лет интерес к фармакогенетическим проблемам у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) привлекает все большее количество специалистов разных областей медицины. Ведется активное изучение генов-маркеров неблагоприятного исхода у больных АГ и генов-маркеров фармакологического ответа при проведении фармакотерапии антигипертензивными препаратами. Так, наиболее изученными генами-маркерами являются: ген ангиотензинпревращающего фермента – АПФ (I/D-аллели), показавший зависимость гипотензивного эффекта (в основном для препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему – РААС) и риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ; ген ADRB1, показавший зависимость гипотензивного эффекта и риска развития побочных эффектов (для β-адреноблокаторов); ген ADD1, показавший зависимость гипотензивного эффекта (для антигипертензивных препаратов, например диуретиков, β-адреноблокаторов) [1, 2].

Наряду с генами-маркерами клинической эффективности фармакотерапии АГ большую роль играют гены-маркеры вариабельности фармакокинетики антигипертензивных препаратов. В этом направлении накоплено уже большое количество данных о роли полиморфизма генов метаболизирующих ферментов (например, изоферментов цитохрома P450), а также генов – транспортеров лекарственных средств (ЛС).

Таким образом, дальнейшее изучение фармакогенетических факторов может способствовать оптимизации лечения пациентов с АГ, разработке фармакогенетических предикторов для индивидуального выбора антигипертензивных препаратов и повышения эффективности лечения и улучшения прогноза [3].

В недавно опубликованном популяционном фармакогенетическом исследовании в Испании у 1115 пациентов с АГ среднего возраста (48 лет) изучалась роль генетического полиморфизма метаболизирующих ферментов CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 [4]. По результатам генотипирования была описана частота встречаемости разных геноти-

пов в популяции пациентов с АГ и выявлено, что наибольшая вариабельность отмечается для изоферментов CYP2D6 (44,6%) и CYP2C9 (39,6%). При анализе частоты применения разных антигипертензивных препаратов было выявлено, что доли препаратов, метаболизирующихся этими изоферментами, составили 16 и 25% соответственно, а ошибки при назначении этих классов препаратов имели место в 31 и 35% соответственно.

С 1950-х годов диуретики играют важную роль в лечении АГ. В систематическом обзоре в 1990-х годах плацебо-контролируемых исследований диуретики показали преимущество в снижении сердечно-сосудистой и общей смертности среди пациентов с АГ [5]. Эти данные нашли последующее подтверждение в более поздних крупных метаанализах 2000-х годов после появления новых классов антигипертензивных препаратов, показавших явные преимущества диуретиков в предупреждении развития основных исходов АГ, в том числе перед другими классами препаратов [6–8]. Так, по данным Кохрановского метаанализа 19 клинических исследований (2009 г.), применение диуретиков в качестве стартовой терапии АГ достоверно снижало смертность (относительный риск – ОР 0,89), развитие инсульта (ОР 0,63), инфаркта миокарда (ОР 0,84) и других сердечно-сосудистых осложнений (ОР 0,70) [9]. По данным нового Кохрановского метаанализа (2015 г.), диуретики в качестве стартовой терапии АГ оказались более эффективны в снижении риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) и инсульта в сравнении с блокаторами РААС [10].

Несмотря на то что в анализируемых исследованиях применялись тиазидные диуретики, в современных международных и отечественных рекомендациях к классу диуретиков, которые рекомендованы для лечения пациентов с АГ, отнесены также петлевые и калийсберегающие диуретики [11, 12]. Это во многом обусловлено распространенной коморбидностью среди пациентов с АГ (наличием ассоциируемой хронической болезни почек – ХБП, ХСН и др.), что повышает значимость применения диуретиков других

групп (петлевых, калийсберегающих диуретиков), особенно новых препаратов (торасемида, эплеренона) [11, 12].

Эти данные подтверждаются результатами крупных фармакоэпидемиологических исследований. Результаты такого популяционного фармакоэпидемиологического исследования в США, выполненного в рамках государственной программы медицинского обеспечения Medicare за период 2006–2010 гг., показали, что диуретики занимают 1/3 всех антигипертензивных препаратов, и доля петлевых диуретиков стабильно удерживается на уровне 12,5% [13].

Таким образом, современной альтернативой тиазидным диуретикам для лечения АГ является петлевой диуретик торасемид, обладающий целым рядом фармакодинамических и фармакокинетических преимуществ в ряду петлевых диуретиков [14].

В ранее проведенных исследованиях было показано, что торасемид проявляет выраженный диуретический и натрийуретический эффект при меньшей экскреции ионов калия по сравнению с эквивалентными дозами других петлевых диуретиков (фуросемид) [15, 16]. Это объясняется наличием дополнительного эффекта ингибирования активности альдостерона [17]. Гипотензивная эффективность торасемида проявляется в оптимальной суточной дозе 5 мг и по уровню натрийуреза сопоставима с дозой тиазидного диуретика гидрохлоротиазида 25 мг [18]. Данная доза торасемида не вызывает значимых потерь калия в отличие от эквивалентных доз тиазидов [19]. Длительное применение торасемида для лечения АГ не вызывает нежелательных метаболических эффектов со стороны углеводного, липидного и пуринового обмена [18].

Фармакология и фармакодинамика торасемида

Торасемид относится к петлевым диуретикам, действующим на уровне восходящей петли Генле, что приводит к быстрой экскреции воды, натрия и хлорида [15, 16]. Торасемид является мощным салуретиком и обладает в 2 раза большей силой действия в сравнении с фуросемидом, вызывая эквивалентный диурез и натрийурез при меньшей концентрации и более длительном действии. К преимуществам торасемида относится наличие антиальдостеронового эффекта, который позволяет в меньшей степени экскретировать калий и кальций во время диуретического эффекта [17]. В результате при применении доз торасемида 2,5–5 мг 24-часовой калийурез практически не увеличивается и сопоставим с действием плацебо. Благодаря антиальдостероновой активности торасемид редко вызывает гипокалиемию.

При однократном применении торасемид в отличие от фуросемида не вызывает компенсаторного парадоксального антидиуретического эффекта. Важной особенностью торасемида является отсутствие клинически значимого влияния на метаболизм глюкозы и липидов (холестерина, триглицеридов) при длительном применении.

Фармакокинетика торасемида

Торасемид является высоколипофильным препаратом, что отличает его фармакокинетику от других петлевых диуретиков. После приема внутрь торасемид имеет высокую и стабильную биодоступность (в среднем 80%), по сравнению с фуросемидом (в среднем 15–80%), и более предсказуемая, что объясняется большей липофильностью. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1–1,1 ч. Торасемид имеет наиболее продолжительный период полувыведения – 3,5–4 ч, что обеспечивает большую длительность диуретического эффекта в сравнении с другими петлевыми диуретиками. Постепенное накопление активного вещества уменьшает риск активации контррегуляторных механизмов, инициируемых приемом лекарственных препаратов, снижается риск развития толерантности [20].

В отличие от фуросемида торасемид подвергается выраженному метаболизму в печени (около 80%), в результате

образуется несколько активных метаболитов, и только 20% выводится почками в неизменном виде (65% фуросемида и 60% буметанида). Выраженность метаболизма в элиминации торасемида практически не изменяет фармакокинетику препарата при нарушении функции почек, но при этом существенно изменяется у пациентов с циррозом печени.

Фармакокинетика торасемида существенно не зависит от функции почек. В исследованиях у пациентов с ХПН изучалась фармакокинетика торасемида [21, 22]. При умеренной и тяжелой ХПН показатели интегральной кислотности – АUC и период полувыведения торасемида существенно не изменяются в отличие от фуросемида, у которого нет альтернативного пути элиминации, кроме почечной экскреции. Общий клиренс препарата на фоне ХПН также не изменяется, несмотря на 3–4-кратное уменьшение почечного клиренса, что компенсируется увеличением печеночного клиренса.

Вместе с тем фармакокинетика значительно изменяется у пациентов с циррозом печени: отмечается увеличение биодоступности (почти на 80% за счет снижения пресистемного метаболизма), объема распределения, периода полувыведения и увеличение почечного на фоне снижения печеночного клиренса препарата [23]. В результате доля торасемида в моче возрастает на 70%, однако усиления натрийуреза не возникает.

Фармакогенетика торасемида

Решающее значение в метаболизме торасемида отводится изоферменту цитохрома P450 CYP2C9, участвующему в I фазе метаболизма путем оксидации [24, 25].

В настоящее время уже хорошо известен генетический полиморфизм изофермента CYP2C9, описанного наличием двух «медленных» аллельных вариантов – CYP2C9*2 и CYP2C9*3, приводящих к снижению скорости метаболизма оксиредуктазой [26]. Наибольшую клиническую значимость имеет CYP2C9*3, который в гетерозиготном и гомозиготном генотипе достоверно снижает клиренс ЛС.

В присутствии медленных аллелей (особенно CYP2C9*3) наблюдается значимое замедление клиренса торасемида почти в 1,7 раза (табл. 1) [27].

Кроме того, фармакокинетика торасемида зависит от активности анионных транспортеров – organic anion transporter (OAT)1, OAT3 и OAT4, участвующих в секреции лекарственных средств (ЛС) в канальцах почек [28], а также – organic anion transporting polypeptide (OATP), участвующего в захвате лекарственных препаратов в гепатоциты [27].

В исследовании у 25 человек изучалась ассоциация между генетической вариабельностью печени-специфичного транспортера OATP1B1 (ген SLCO1B1) и печеночным клиренсом торасемида [27]. Было установлено, что АUC торасемида достоверно повышен у носителей медленного генотипа СС-аллелей (табл. 2). Это означает наличие значимого OATP1B1-зависимого захвата торасемида в гепатоциты для последующей биотрансформации изоферментом CYP2C9.

Семейство анионных транспортеров OAT обладает широким спектром специфичности для почечной экскреции органических анионов. Большинство OAT проявляет свою активность в проксимальных канальцах почек и участвует в активной секреции ЛС. OAT1, OAT2 и OAT3 локализованы в базолатеральной мембране, OAT4 и OAT10 – на апикальной мембране клеток эпителия проксимальных канальцев. Многие классы ЛС имеют аффинность к OAT1–3: ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), диуретики, статины, β-лактамы антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты; OAT4 также могут участвовать в тубулярной экскреции ЛС [29].

Известно, что петлевые диуретики проявляют более высокую аффинность к транспортерам OAT1 и OAT3, чем OAT4 [30].

Таблица 1. Сравнение фармакокинетики торасемида в зависимости от полиморфизма CYP2C9

Показатели	Генотипы CYP2C9		
	*1/*1 (n=15)	*1/*2 (n=4)	*1/*3 (n=5)
AUC24, мкг·ч/л	375,5±151,4	391,8±61,7	548,5±271,6 [#]
C _{max} , мкг/л	100,8±34,7	100,6±35,5	119,8±57,6
T _{max} , ч	1,0 (0,5–2)	1,5 (0,5–2)	1,0 (0,5–2)
T _{1/2} , ч	3,1±1,2	3,6±0,9	3,6±0,9
Cl, л/ч	2,9±0,8	2,6±0,4	2,2±0,9

Здесь и далее в табл. 2–4: [#] – статистически значимые различия, AUC24 – площадь под кривой «концентрация–время», C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, T_{1/2} – период полувыведения, Cl – общий клиренс.

Таблица 2. Сравнение фармакокинетики торасемида в зависимости от полиморфизма OATP1B1

Показатели	Генотипы SLC01B1	
	ТТ (n=13)	СС (n=11)
AUC24, мкг·ч/л	352,3±114,0	487,6±218,4 [#]
C _{max} , мкг/л	109,7±45,3	98,8±31,6
T _{max} , ч	1,0 (0,5–2)	2,0 (0,5–2)
T _{1/2} , ч	2,9±0,9	3,7±1,1
Cl, л/ч	3,0±0,8	2,3±0,7 [#]

Таблица 3. Сравнение фармакокинетики торасемида в зависимости от полиморфизма CYP2C9

Генотипы CYP2C9	C _{max} , мг/л	AUC24, мг·ч/л	T, ч	Cl, л/ч	Cl _{CYP2C9} , л/ч
*1/*1	1,1	3,0	2,6	3,4	1,4
*1/*2	1,1	3,0	2,8	3,4	1,7
*2/*2	2,0	4,4	7,6	2,3	1,4
*1/*3	1,5 [#]	4,5 [#]	4,3	2,2	1,0
*2/*3	1,4 [#]	5,1 [#]	5,3	2,0	0,77 [#]
*3/*3	1,8 [#]	8,4 [#]	5,1	1,2	0,18 [#]

Примечание. Cl_{CYP2C9} – печеночный клиренс.

В исследовании у 95 человек изучалась ассоциация между генетической вариабельностью OAT1 (ген SLC22A6), OAT3 (ген SLC22A8) и OAT4 (ген SLC22A11) и почечным клиренсом торасемида (2 г) [31]. Клиренс торасемида различался в 6,6 раза в зависимости от полиморфизма генов OAT. Так, носители AA-аллелей гена SLC22A11 показали на 35% более высокий клиренс торасемида и на 33% меньший AUC, чем у носителей TT-аллелей. Однако эта вариабельность не влияла на уровень торасемида в моче и выраженность диуретического эффекта. Ассоциации между полиморфизмом других генов SLC22A6–SLC22A8 и клиренсом торасемида выявлено не было.

Выявлена высокая взаимосвязь между полиморфизмом CYP2C9, OATP1B1, OAT1, и OAT4, которая объясняет 50% вариабельности фармакокинетики торасемида [32]. Так, вариабельность захвата торасемида в гепатоциты оказывает значимое влияние на последующую биотрансформацию и почечную экскрецию. В результате клиренс торасемида может нарушаться на 47%; доля участия полиморфизма OATP1B1 составляет примерно 15%, полиморфизм CYP2C9 – около 20%, полиморфизм OAT1 и OAT4 – примерно 10%. Нарушение захвата торасемида в гепатоциты при вариабельности OATP1B1 сопровождается увеличением почечного клиренса.

С точки зрения фармакогенетической вариабельности фармакокинетики торасемида, представляет интерес оценка их влияния на фармакодинамику и клиническую эффективность препарата.

В исследовании у 34 человек изучали взаимосвязь генетического полиморфизма по CYP2C9 с фармакодинамикой торасемида по салуретическому эффекту [33]. Оценивали фармакокинетику и фармакодинамику однократной дозы торасемида 10 мг по торасемидиндуцированным по-

казателям: объем мочи, уровень экскреции натрия, калия, хлора, мочевой кислоты на фоне ограниченной солевой диеты. Наиболее значимые изменения фармакокинетики имели место у носителей генотипов *3-аллеля: показатели плазменной концентрации и AUC в 1,5 раза были выше при гетерозиготном носительстве (*1/*3 и *2/*3) и в 2 раза выше – при гомозиготном носительстве (*3/*3) (табл. 3). Общий клиренс торасемида снижается на 30 и 60% при генотипах *2/*2 и *3/*3 соответственно; наиболее значимое снижение печеночного клиренса отмечается у носителей медленного *3-аллеля. Таким образом, наличие *3-аллеля в генотипе изофермента CYP2C9 приводит к наиболее выраженным изменениям параметров фармакокинетики торасемида: двукратно увеличивается уровень неизмененного торасемида в моче и в 3–4 раза снижается почечный и общий клиренс [33].

Фармакогенетические различия в фармакокинетики торасемида оказывают влияние на фармакодинамику препарата. Объем выделенной мочи не различался в зависимости от полиморфизма CYP2C9 в течение 24 ч после приема препарата. Однако салуретический эффект показал различия для разных генотипов. Так, экскреция натрия, калия и хлора была на 25% выше у носителей *3-аллеля, особенно в первые 8 ч после приема торасемида; наиболее выраженный эффект проявился по уменьшению 24-часовой экскреции мочевой кислоты – известно, что диуретики являются конкурентными ингибиторами почечной экскреции мочевой кислоты (табл. 4) [33].

Заключение

Петлевой диуретик торасемид (Тригрим®) в настоящее время широко используется для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, включая не только ХСН, но и АГ.

Таблица 4. Изменения фармакодинамики торасемида в зависимости от полиморфизма CYP2C9

Показатели	Носители *1, *2	Носители *2/*3	Носители *3/*3
Объем мочи 0–24 ч (л)	4,5	4,9	3,9 [#]
Натрий 0–2 ч (ммоль)	143	189	162 [#]
Калий 0–2 ч (ммоль)	16	20	21 [#]
Хлор 0–2 ч (ммоль)	160	202	184 [#]
Мочевая кислота 0–24 ч (мг)	451	350	249 [#]

Фармакогенетика препарата может иметь важное значение в изменении фармакокинетики и фармакодинамики и влиять на выраженность диуретического эффекта и электролитных нарушений.

В настоящее время активно изучается роль генетического полиморфизма в эффективности и безопасности торасемида. Установлено влияние полиморфизма генов метаболизирующего фермента CYP2C9 и OAT на фармакокинетику препарата, в частности клиренс. Фармакогенетический полиморфизм CYP2C9 существенно снижают печеночный клиренс препарата, а полиморфизм OATP1B1 увеличивает почечный клиренс торасемида почти на 30%, но ввиду малой фракции свободной плазменной концентрации (только 1%) значимых изменений в выраженности диуретического и салуретического эффектов в краткосрочных исследованиях выявлено не было.

Исследования по изучению клинической значимости лекарственных взаимодействий с торасемидом, включая связанные с фармакогенетическим полиморфизмом, на примере антагонистов рецепторов ангиотензина также не выявили проблем.

Таким образом, несмотря на выраженные фармакогенетические изменения в фармакокинетики торасемида, применение его у пациентов может быть достаточно эффективным и безопасным. Однако безусловно необходимы дальнейшие наблюдения в более продолжительных исследованиях по оценке отдаленных результатов эффективности и безопасности, связанных с генетическими особенностями.

Литература/References

- Arnett DK, Claas SA, Glasser SP. Pharmacogenetics of antihypertensive treatment. *Vascular Pharmacol* 2006; 44 (2): 107–18.
- Schelleman H, Stricker BH, De Boer A et al. Drug-gene interactions between genetic polymorphisms and antihypertensive therapy. *Drugs* 2004; 64 (16): 1801–16.
- Polimanti R, Iorio A, Piacentini S et al. Human pharmacogenomic variation of antihypertensive drugs: from population genetics to personalized medicine. *Pharmacogenomics* 2014; 15 (2): 157–67.
- Torrellas C, Carril JC, Cacabelos R. Benefits of Pharmacogenetics in the Management of Hypertension. *J Pharmacogenomics Pharmacoproteomics* 2014; 5: 1–7.
- Collins R, Peto R, MacMahon S et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2: Short-term reductions in blood pressure: Overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827–38.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
- Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events. A systematic review. *Stroke* 2003; 34: 2741–9.
- Psaty BM, Lumley T, Furberg CD et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 2534–44.
- Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 8 (3): CD001841.
- Xue H, Lu Z, Tang WL et al. First-line drugs inhibiting the renin-angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*.

- Mancia G, Fagard R 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). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
- Российское медицинское общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр), 2010. / Rossiiskoe meditsinskoe obshchestvo po arterial'noi gipertonii (RMOAG), Vserossiiskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov (VNOK). Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rossiiskie rekomendatsii (chetvertiy peresmotr), 2010. [in Russian]
- Kent ST, Shimbo D, Huang L et al. Antihypertensive medication classes used among medicare beneficiaries initiating treatment in 2007–2010. *PLoS ONE* 9 (8): e105888.
- Baumgart P. Torasemide in comparison with thiazides in the treatment of hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993; 7 (Suppl. 1): 63–8.
- Friedel HA, Buckley MM. Torasemide. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential. *Drugs* 1991; 41 (1): 81–103.
- Dunn CJ, Fitton A, Brogden RN. Torasemide. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1995; 49: 121–42.
- Uchida T, Yamanaga K, Nishikawa M et al. Anti-aldosterone effect of torasemide. *Eur J Pharmacol* 1991; 205: 145–50.
- Baumgart P. Torasemide in comparison with thiazides in the treatment of hypertension. *Cardiovasc. Drugs Ther* 1993; 7 (Suppl. 1): 63–8.
- Luft FC. Torasemide in the treatment of arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22 (Suppl. 3): S32–S39.
- Castañeda-Hernández G, Caillé G, du Souich P. Influence of drug formulation on drug concentration-effect relationships. *Clin Pharmacokinet* 1994; 26 (2): 135–43.
- Spahn H, Knauf H, Mutschler E. Pharmacokinetics of torasemide and its metabolites in healthy controls and in chronic renal failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39: 345–8.
- Gehr TW, Rudy DW, Matzke GR et al. The pharmacokinetics of intravenous and oral torasemide in patients with chronic renal insufficiency. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 31–8.
- Schwartz S, Brater DC, Pound D et al. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torasemide in patients with cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54: 90–7.
- Miners JO, Rees DL, Valente L et al. Human hepatic cytochrome P450 2C9 catalyzes the rate-limiting pathway of torasemide metabolism. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 272: 1076–81.
- Miners JO, Coulter S, Birkett DJ et al. Torasemide metabolism by CYP2C9 variants and other human CYP2C subfamily enzymes. *Pharmacogenetics* 2000; 10: 267–70.
- Lee CR, Goldstein JA, Pieper JA. Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the in-vitro and human data. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 251–63.
- Werner D, Werner U, Meybaum A et al. Determinants of steady-state torasemide pharmacokinetics: impact of pharmacogenetic factors, gender and angiotensin II receptor blockers. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47 (5): 323–32.
- Vormfelde SV, Schirmer M, Hagos Y et al. Torasemide renal clearance and genetic variation in luminal and basolateral organic anion transporters. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62 (3): 323–35.
- Burckhardt G. Drug transport by Organic Anion Transporters (OATs). *Pharmacol Ther* 2012; 136 (1): 106–30.
- Hasannejad H, Takeda M, Taki K et al. Interactions of human organic anion transporters with diuretics. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308: 1021–9.
- Vormfelde SV, Schirmer M, Hagos Y et al. Torasemide renal clearance and genetic variation in luminal and basolateral organic anion transporters. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62: 323–35.
- Vormfelde SV, Toliat MR, Schirmer M et al. The polymorphisms Asn130Asp and Val174Ala in OATP1B1 and the CYP2C9 allele *3 independently affect torasemide pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83 (6): 815–7.
- Vormfelde SV, Engelhardt S, Zirk A et al. CYP2C9 polymorphisms and the interindividual variability in pharmacokinetics and pharmacodynamics of the loop diuretic drug torasemide. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 557–66.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Леонова Марина Васильевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проф. каф. клинической фармакологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: anti23@mail.ru

Алимова Эльмира Эрфановна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Еремина Юлия Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Эффективность антиаритмической терапии в раннем послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен для лечения пароксизмальной формы фибрилляции предсердий

А.В.Тарасов^{✉1}, К.В.Давтян¹, О.Н.Миллер², В.С.Шатахцян¹

¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3;

²ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России. 630091, Россия, Новосибирск, ул. Красный пр-т, д. 52

Цель. Изучить комплексный подход в наблюдении и медикаментозной монотерапии с оценкой ее эффективности и безопасности следующими антиаритмическими препаратами (ААП): IC класса – пропafenона, III класса – соталолом и IV класса – верапамилом, по сравнению с группой контроля без ААП, для предупреждения рецидивов фибрилляции предсердий (ФП) и предсердных тахикардий в послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен (ЛВ).

Материал и методы. Исследование ПРУФ (Профилактика Рецидивов предсердных тахикардий в послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен у пациентов с пароксизмальной формой Фибрилляции предсердий) является проспективным сравнительным открытым рандомизированным с использованием группы контроля. Включены в исследование мужчины и женщины в возрасте 25 лет и более, страдающие симптоматической пароксизмальной формой ФП без органической патологии сердца. 243 пациента (после инвазивного лечения с достижением электрической изоляции устья ЛВ, подтвержденной в ходе операции) были рандомизированы путем конвертов на 4 группы и группу контроля. Значимых различий в базовых характеристиках: пол, возраст, длительность ФП, основная или сопутствующая патология, параметры эхокардиографии и сопутствующая терапия – между группами не было. Пациенты наблюдались 365 дней.

Результаты. В исследовании ПРУФ получены следующие результаты: в 1-й группе (верапамил) эффективность после 1-й операции составила 65,5% (n=40), во 2-й группе (пропafenон) – 70,96% (n=44), в 3-й группе (соталол) – 65% (n=39) и в группе контроля (без ААП) – 65% (n=39) соответственно. За 3 мес наблюдения во всех группах в среднем проводилось 11,52±10,905 медикаментозных кардиоверсий (n=243), в среднем 0,839±1,44 электрических кардиоверсий, и среднее количество госпитализаций за 3 мес наблюдения составило 0,654±0,74 случая.

Заключение. Антиаритмическая терапия в послеоперационном периоде радиочастотной абляции (РЧА) устья ЛВ не влияет на исходы инвазивного лечения и повторные хирургические вмешательства. 22% больных имеют клиническую эффективность. Из исследуемых ААП достоверно повлиял на клиническое течение раннего послеоперационного периода РЧА устья ЛВ только пропafenон, снизив среднее количество электрических кардиоверсий, медикаментозных кардиоверсий и количество госпитализаций, связанных с рецидивами аритмии. Соталол достоверно уменьшил среднее количество госпитализаций, не снижая медикаментозных и электрических кардиоверсий в раннем послеоперационном периоде инвазивного лечения ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, радиочастотная абляция устья легочных вен, ранний послеоперационный период, антиаритмическая терапия, верапамил, пропafenон, соталол.

✉a730tv@yandex.ru

Для цитирования: Тарасов А.В., Давтян К.В., Миллер О.Н., Шатахцян В.С. Эффективность антиаритмической терапии в раннем послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен для лечения пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 49–54.

The efficacy of antiarrhythmic therapy in the early postoperative period of catheter isolation of the mouths of the pulmonary veins for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation

A.V.Tarasov^{✉1}, K.V.Davtyan¹, O.N.Miller², V.S.Shatakhtsyan¹

¹State Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101990, Russian Federation, Moscow, Petroverigskii per., d. 10, str. 3;

²Novosibirsk State Medical University. 630091, Russian Federation, Novosibirsk, ul. Krasnyi pr-t, d. 52

Goal. Explore a comprehensive approach in monitoring and drug monotherapy with the evaluation of its effectiveness and safety of the following antiarrhythmic drugs (AAD): IC class – propafenone, III class – sotalol and class IV – verapamil, compared with the control group without the AAD, for the prevention of recurrence of atrial fibrillation (AF) and atrial tachyarrhythmias in the postoperative catheter isolation of the mouths of the pulmonary veins (PV).

Material and methods. PRMF study (Prevention of recurrence of atrial tachyarrhythmias in the postoperative catheter wellhead isolation of the pulmonary veins in patients with paroxysmal atrial fibrillation) is a prospective, comparative, open, randomized with a control group. Included in the study of men and women aged 25 years and over who suffer from symptomatic paroxysmal AF without structural heart disease. 243 patients (after invasive treatment to achieve electrical isolation mouth LP, confirmed during the operation) were randomized by envelope into 4 groups and control group. No significant differences in baseline characteristics: age, sex, duration of AF, the basic or comorbidities, echocardiography parameters and concomitant therapy, there were no between-group. Patients were 365 days.

Results. The following results were obtained in the PRMF study: in group 1 (verapamil) effectiveness after 1st surgery was 65.5% (n=40) in group 2 (propafenone) – 70.96% (n=44) in group 3 (sotalol) – 65% (n=39) and control group (no AAD) – 65% (n= 39), respectively. During 3 months of follow up in all groups was carried out by an average 11.52±10.905 cardioversions medication (n=243), an average of 0.839±1.44 electrical cardioversion and the average number of hospitalizations for 3 months follow-up was 0.654±0.74 cases.

Conclusion. Antiarrhythmic therapy in the postoperative period of radiofrequency ablation (RFA), the mouth of the LP does not affect the outcome of invasive therapy and repeated surgical intervention. 22% of patients have clinical efficacy. From AAD study significantly influenced the clinical course of early postoperative period of RFA mouth LP – only propafenone, reducing the average number of electrical cardioversion, pharmacological cardioversions and the number of hospitalizations associated with recurrent arrhythmias. Sotalol significantly reduced the mean number of hospitalizations, without lowering medication and electrical cardioversion in the early postoperative period of invasive treatment of AF.

Key words: atrial fibrillation, radiofrequency ablation of the mouth of the pulmonary veins, the early postoperative period, antiarrhythmic therapy, verapamil, propafenone, sotalol.

✉a730tv@yandex.ru

For citation: Tarasov A.V., Davtyan K.V., Miller O.N., Shatakhtsyan V.S. The efficacy of antiarrhythmic therapy in the early postoperative period of catheter isolation of the mouths of the pulmonary veins for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 49–54.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением сердечного ритма, встре-

чающимся у 1–2% в общей популяции, более 3% у лиц старше 20 лет [1]. В большинстве случаев это симптомная и значимая аритмия, требующая терапии и выработки эф-

фективных стратегий лечения. ФП обуславливает возникновение каждого 5-го инсульта и связана с увеличением частоты случаев госпитализации, инвалидизации и летальных исходов [1, 2]. Лечение ФП в клинической практике традиционно считается непростой задачей в связи с многофакторной этиологией аритмии и комбинацией патогенетических механизмов [1]. В настоящее время существуют медикаментозные и инвазивные методы лечения ФП. После того как появились доказательства основной роли легочных вен (ЛВ) в индукции и поддержании ФП, одним из рекомендованных подходов инвазивного лечения пароксизмальной формы ФП стала катетерная изоляция устьев ЛВ [3, 4], которая выполняется двумя катетерными методиками: радиочастотной аблацией (РЧА) и криобаллонной аблацией (КБА) [5, 6].

Одним из актуальных и неизученных вопросов, связанных с катетерной изоляцией устья ЛВ, является ведение больных в послеоперационном периоде, особенно раннем, который составляет 3 мес после процедуры, так как этот период осложняется частыми рецидивами предсердных тахикардий (ПТ) [5]. После циркулярной РЧА устьев ЛВ ПТ возникает у 29–45% больных в первые 3 мес наблюдения. После КБА устьев ЛВ рецидивы ПТ развиваются у 2,9–31% пациентов [6]. Причины рецидивов ПТ воспалительная реакция, обусловленная термическим повреждением предсердной ткани; нарушение функции автономной нервной системы сердца; «прорыв» проведения в зоне изоляции устья ЛВ и/или наличие триггеров, расположенных вне устья ЛВ [5, 7].

Использование антиаритмических препаратов (ААП) в раннем периоде после РЧА направлено на предупреждение симптомных, нередко гемодинамически значимых рецидивов ПТ и стабилизацию фона для электрического ремоделирования левого предсердия (ЛП) за счет подавления эктопических очагов воспалительного генеза и триггеров из «внелегочных» субстратов, поддерживающих электрическую нестабильность предсердий. На сегодняшний день известны ограниченные данные о том, как антиаритмическая терапия (ААТ) в ранний послеоперационный период влияет на эффективность и долгосрочный прогноз катетерной изоляции устья ЛВ [5].

Конкретных рекомендаций по ААП в послеоперационном периоде катетерной изоляции устья ЛВ в настоящее время нет. Отсутствует и единое мнение по вопросу выбора и длительности ААТ с учетом типа ПТ. Поэтому изучение стратегии ААТ для предупреждения рецидивов ПТ в послеоперационном периоде катетерной изоляции устья ЛВ в настоящее время является одним из приоритетных направлений в практической аритмологии.

Цель исследования – изучить комплексный подход в наблюдении и медикаментозной терапии с оценкой эффективности и безопасности в монотерапии ААП: IC класса – пропafenона, III класса – соталола и IV класса – верапамила в сравнении с группой контроля без ААП для предупреждения рецидивов ФП и/или других ПТ в раннем и последующем послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев ЛВ.

В данной публикации обсуждаются полученные результаты эффективности ААП: IC класса – пропafenона, III класса – соталола и IV класса – верапамила для предупреждения рецидивов ФП и других ПТ в раннем послеоперационном периоде после катетерной изоляции устьев ЛВ у пациентов с пароксизмальной формой ФП и влияния их на клиническое течение послеоперационного периода: количество медикаментозных (МК), электрических кардиоверсий (ЭК) и количество госпитализаций, связанных с нарушением ритма и проводимости сердца.

Материал и методы

Исследование ПРУФ (Профилактика Рецидивов предсердных тахикардий в послеоперационном периоде катетерной изоляции Устьев легочных вен у пациентов с па-

роксизмальной формой Фибрилляции предсердий) является проспективным сравнительным открытым рандомизированным, с использованием группы контроля. Для участия в исследовании пациенты должны были подписать форму «Добровольного информированного согласия» на участие в нем, соответствовать всем критериям включения и не иметь критериев исключения.

Основной критерий включения пациентов в исследование: мужчины и женщины в возрасте 25 лет и старше, страдающие симптоматической пароксизмальной формой ФП без органической патологии сердца, резистентной как минимум к одному ААП и с достижением конечной точки катетерной изоляции устьев ЛВ, создание полного двуправленного блока проведения в зоне воздействия.

Критериями исключения из исследования являлись: перенесенный инфаркт миокарда или другая выраженная органическая патология сердца, выполненные РЧА и КБА устьев ЛВ ранее, вне данного протокола, и непереносимость исследуемых препаратов.

Методы исследования

1. Дневник пациента с контролем симптоматических нарушений ритма, количеством госпитализаций и методов купирования.
2. Электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях во время нарушения ритма для определения типа ПТ и ЭКГ после восстановления ритма.
3. 24-часовое Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ) на визитах 1, 2, 3, 6 и 12-й месяц.
4. Для выявления асимптомных ПТ и непрерывного мониторирования нарушений ритма и проводимости сердца в ходе операции катетерной изоляции устья ЛВ 1/2 больным была имплантирована система подкожного кардиомонитора (ИКМ) Reveal® (Medtronic).

Дизайн исследования

Если пациент соответствовал критериям включения и отсутствовали критерии исключения, рандомизация происходила в день проведения катетерной РЧА или КБА устьев ЛВ, после эффективно проведенной процедуры.

В соответствии с рандомизацией путем конвертов и дизайна исследования пациенты были разделены на 4 равнозначные группы: 1-й группе был назначен ААП по классификации Vaughan Williams IV класса – верапамил 240 мг/сут, 2-й группе – ААП IC класса – пропafenон 450 мг/сут, 3-й группе – ААП III класса – соталол 160 мг/сут и 4-я группа контроля – без ААП.

Наблюдение за больными осуществлялось минимально 365 сут (± 10 сут).

Все пациенты получали базисную медикаментозную терапию по поводу основного и/или сопутствующих заболеваний, антикоагулянтную терапию до и после изоляции устьев ЛВ под контролем целевого значения МНО для больных, принимающих варфарин. Дизайн исследования ПРУФ представлен на рис. 1.

При статистической обработке результатов исследования использовали программу Statistica 10.0. Количественные признаки описаны в виде $m \pm SD$. Статистическую значимость отличий, полученных в ходе исследования, оценивали с помощью непараметрических критериев Манна–Уитни, χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Статистически значимыми будут считаться отличия, для которых значение $p < 0,05$.

Первичные и вторичные конечные точки

Для оценки эффективности и безопасности исследуемых ААП после катетерной изоляции устья ЛВ конечными первичными точками считали:

- развитие рецидивов ПТ (ФП, трепетание предсердий – ТП и ПТ) длительностью более 30 с, зафиксированные на

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование ПРУФ

Характеристика	1-я группа (n=61)	2-я группа (n=62)	3-я группа (n=60)	4-я группа (n=60)	p ₁₋₄	p ₂₋₄	p ₃₋₄
Возраст, лет	55,77±11,23	56,25±10,31	55,60±9,25	56,73±9,85	0,96	0,99	0,94
Мужчины	36 (59,02%)	35 (56,45%)	35 (58,33%)	36 (60,0%)	0,98	0,98	0,98
Женщины	25 (40,98%)	27 (43,55%)	25 (41,67%)	24 (40,0%)	0,98	0,98	0,98
Аритмологический анамнез (длительность ФП), годы	4,59±2,34	4,38±2,47	4,36±2,59	4,48±2,99	0,99	0,98	0,97
Сочетание ФП и ТП	15 (24,59%)	17 (27,42%)	14 (23,33%)	15 (25,0%)	0,96	0,96	0,96
Коморбидность							
Гипертоническая болезнь	51 (83,6%)	51 (82,26%)	49 (81,67%)	46 (76,67%)	0,82	0,82	0,82
ИБС (без ИМ)	4 (6,56%)	4 (6,45%)	4 (6,67%)	3 (5,00%)	0,97	0,97	0,97
ОНМК/ТИА	6 (9,84%)	7 (11,29%)	6 (10,00%)	5 (8,33%)	0,95	0,95	0,95
Сахарный диабет	7 (11,48%)	9 (14,52%)	8 (13,33%)	6 (10,0%)	0,71	0,68	0,71
ХСН (класс NYHA)							
I	10 (16,39%)	11 (17,74%)	9 (15,00%)	7 (11,67%)	0,80	0,80	0,80
II	1 (1,64%)	2 (3,23%)	2 (3,33%)	4 (6,67%)	0,12	0,12	0,12
ЭхоКГ-параметры							
Размер ЛП, мм	41,5±2,8	41,7±2,9	41,3±2,7	41,8±2,8	0,96	0,99	0,80
ФВ, %	60,13±4,64	59,8±6,56	59,78±6,18	58,55±5,96	0,53	0,70	0,72
CHADS2VASc, баллы							
1	27 (44,26%)	22 (35,48%)	21 (36,67%)	27 (45,0%)	0,99	0,99	0,99
2	21 (34,43%)	22 (35,48%)	23 (38,33%)	13 (21,67%)	0,29	0,29	0,29
3 и более	5 (8,2%)	7 (11,29%)	5 (8,33%)	8 (13,33%)	0,64	0,64	0,64
Сопутствующая терапия							
ИАПФ	16 (26,23%)	14 (22,58%)	15 (25,00%)	15 (25,0%)	0,97	0,97	0,97
Сартаны	34 (55,74%)	37 (59,68%)	33 (55,00%)	35 (58,33%)	0,94	0,94	0,94
Антагонисты кальция (амлодипины)	16 (26,23%)	13 (20,97%)	15 (25,00%)	14 (23,33%)	0,91	0,91	0,91
β-Адреноблокаторы	3 (4,92%)	5 (8,06%)	2 (3,33%)	9 (15,00%)	0,08	0,08	0,08
Статины	17 (27,87%)	17 (27,42%)	14 (23,33%)	18 (30,00%)	0,86	0,86	0,86
ОАК							
Варфарин	11 (18,03%)	13 (20,97%)	11 (18,33%)	9 (15,00%)	0,88	0,88	0,88
Дабигатран	3 (4,92%)	3 (4,84%)	3 (5,00%)	3 (5,00%)	0,96	0,96	0,96
Ривароксабан	45 (73,77%)	46 (74,19%)	46 (76,67%)	47 (78,33%)	0,77	0,77	0,77
Апиксабан	2 (3,28%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (1,67%)	0,26	0,26	0,26

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК/ТИА – острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

имплантируемом подкожном кардиомониторе, ХМ-ЭКГ или ЭКГ в течение 1 года мониторинга;

- повторная РЧА устья ЛВ.
- Вторичными конечными точками считали:
- количество медикаментозных и электрических кардиоверсий;
 - количество госпитализаций, связанных с нарушением ритма и проводимости сердца.

За период с ноября 2012 по октябрь 2015 г. из 793 пациентов, направленных на инвазивное лечение пароксизмальной формы ФП – катетерную абляцию устьев ЛВ в ФГБУ ГНИЦПМ после скрининга с учетом критериев включения и исключения, 243 пациента были рандомизированы путем конвертов, прошли наблюдение согласно протоколу исследования – 164 (67,49%) была проведена антральная РЧА устья ЛВ и 79 (32,51%) – КБА устья ЛВ, т.е. 2:1 соответственно. Из них 142 (58,44%) мужчины и 101 (41,56%) женщина в возрасте 25–79 лет (средний возраст – 56,09±10,14 года) с аритмическим анамнезом 4,48±2,6 года. В 1-ю группу (верапамила) был рандомизирован 61 больной: 36 (59,02%) мужчин и 25 (40,98%) женщин, средний возраст – 55,77±11,24 года; 42 (68,85%) после РЧА и 19 (31,15%) после КБА, которым был рекомендован верапамил 240 мг/сут. Во 2-ю группу (пропафенон) были включены 62 больных: 35 (56,45%) мужчин и 27 (43,55%) женщин, средний возраст – 56,25±10,32 года; 42 (67,74%) после РЧА и 20 (32,26%) после КБА, которым был назначен

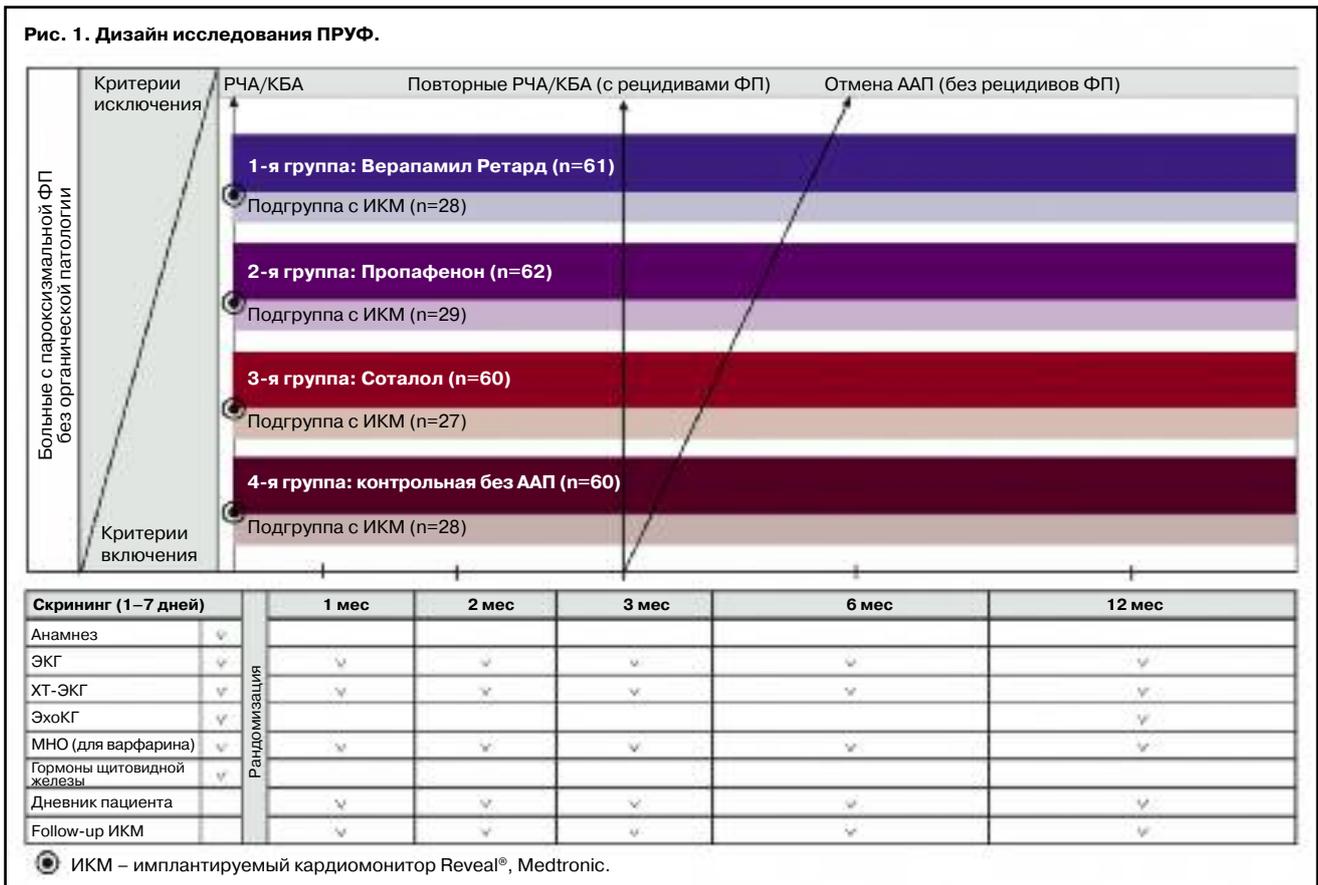
пропафенон 450–600 мг/сут. В 3-ю группу включены 60 пациентов: 35 (58,33%) мужчин и 25 (41,67%) женщин, средний возраст – 55,60±9,25 года; 41 (68,33%) после РЧА и 19 (31,67%) после КБА; был рекомендован соталол 80–160 мг/сут. В 4-ю группу – контрольную, без назначения ААП, рандомизированы 60 пациентов: 36 (60,00%) мужчин и 24 (40,00%) женщины, средний возраст 56,73±9,85 года; 39 (65,00%) после РЧА и 21 (35,00%) после КБА. Значимых различий в базовых характеристиках: пол, возраст, длительность ФП, сочетание ФП и ТП, основная или сопутствующая патология, риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHADS2VASc, параметры эхокардиографии (ЭхоКГ) и сопутствующая терапия – между группами не было. Пациенты наблюдались минимально в течение 365 сут.

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Результаты и обсуждение

Последние проспективные рандомизированные исследования подтвердили превосходство инвазивного лечения пароксизмальной формы ФП над ААП в поддержании синусового ритма в ближайшей и среднесрочной перспективе с лучшими результатами для пациентов без структурных заболеваний сердца или дилатации ЛП [5]. Однако большинство пациентов, перенесших РЧА, оставались на ААП в течение длительного периода для удержания синусового ритма, причем ранее данные ААП были неэффективными

Рис. 1. Дизайн исследования ПРУФ.



[8]. В исследовании ПРУФ 54 (22,2%) пациента продолжали прием ААП после раннего послеоперационного периода, которые предупреждали рецидивы ПТ (группа с клинической эффективностью РЧА), хотя до инвазивного лечения данные ААП были неэффективными.

ААТ уменьшает число или продолжительность рецидива аритмии или возможно увеличивает частоту бессимптомных рецидивов ФП, снижая частоту сердечных сокращений во время пароксизма [9].

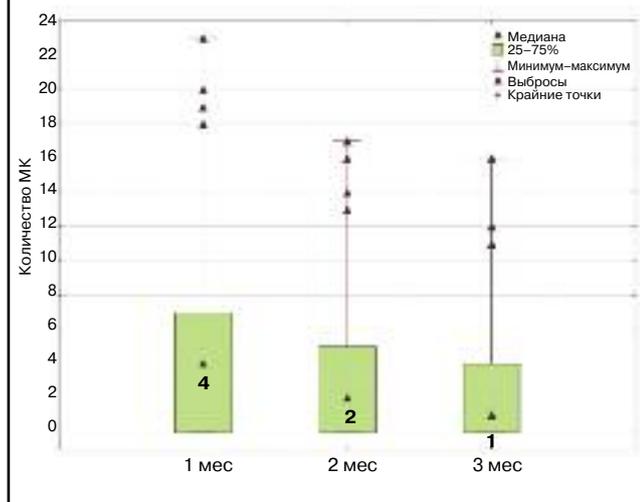
Широкое применение ААП в течение первых 2 мес после катетерной абляции снижает частоту ранних ПТ. Все полученные данные в сумме подтверждают эффективность краткосрочного назначения ААП сразу после абляции для снижения риска возникновения ранних рецидивов тахикардии, но не влияют на частоту рецидива ФП и других предсердных аритмий при долгосрочном наблюдении [10].

Согласно протоколу исследования ПРУФ, 243 пациента прошли наблюдение в полном объеме. Получены следующие результаты: эффективность инвазивного лечения – изоляция устья ЛВ после одного вмешательства составила в 1-й группе (верапамил) 65,5% (n=40), во 2-й группе (пропафенон) – 70,96% (n=44), в 3-й группе (соталол) – 65% (n=39) и в группе контроля (без ААП) – 65% (n=39) соответственно. Данный анализ эффективности проведен у больных после одной процедуры катетерной изоляции устья ЛВ, под эффективностью определялось отсутствие рецидивов ПТ (за исключением «слепого» периода), т.е. первые 3 мес наблюдения рецидивы ПТ допускались как результат воспалительного воздействия термического повреждения предсердной ткани и/или возбуждения автономной нервной системы сердца. Но после раннего послеоперационного периода по дневнику, на ХМ-ЭКГ и имплантируемой системе кардиомонитора пароксизмы ПТ должны отсутствовать после отме-

Таблица 2. Результаты эффективности катетерной изоляции устья ЛВ после 1-й процедуры по результатам ИКМ, ХМ-ЭКГ и дневника пациента по разным группам наблюдения

Группа по ААП	Абсолютная эффективность	Клиническая эффективность	Неэффективные	Повторная РЧА	Всего
1-я группа: верапамил	23	17	21	15	61
строк., %	37,70	27,87	34,43	25,59	
2-я группа: пропафенон	27	17	18	14	62
строк., %	43,55	27,42	29,03	22,58	
3-я группа: соталол	28	11	21	17	60
строк., %	46,67	18,33	35,00	28,33	
4-я группа без ААП	30	9	21	16	60
строк., %	50,00	15,00	35,00	26,66	
Всего	108	54	81	62 (25,51%)	243
Статистический метод	Статистики: группа по ААП (4) эффективность (4) (исследование ПРУФ). Условие включения: $v183=1$				
	χ^2		ст. св.	p	
Пирсона	7,239408		сс=9	0,61221	
Манна-Уитни	8,141815		сс=9	0,51992	

Рис. 2. Динамика медикаментозных кардиоверсий в раннем послеоперационном периоде.



ны ААП на 3-м месяце наблюдения – абсолютная эффективность, или на фоне продолжения приема ААП – клиническая эффективность. Согласно последнему консенсусному документу по катетерной и хирургической абляции ФП HRS/EHRA/ECAS (Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/European Cardiac Arrhythmia Society), термины «абсолютная (годовая) эффективность» – это свобода от ФП/ТП/ПТ при отсутствии ААТ в течение 12 мес после процедуры за исключением первых 3 мес после абляции устья ЛВ, и «клиническая (частичная) эффективность» – это снижение количества пароксизмов ФП или продолжительность ФП (%) по данным устройства, позволяющего оценить бремя ФП более чем на 75% по сравнению с исходным значением на фоне ранее неэффективной ААТ [5]. Неэффективность определялась при наличии рецидивов ПТ после раннего послеоперационного периода с отсутствием улучшения симптоматики аритмии, которые в большей части привели к повторной операции. Результаты эффективности представлены в табл. 2.

Значимых статистических различий по эффективности инвазивного лечения с учетом назначения разных групп ААП или без ААТ получено не было ($p=0,51$), что указывает на отсутствие влияния ААТ на исходы инвазивного лечения. Полученные данные соответствуют мета-

анализу 8 проведенных рандомизированных исследований по применению ААП (I и III класса по классификации VaughanWilliams) в послеоперационном периоде РЧА устья ЛВ: рецидивы ПТ происходили в течение 1 года наблюдения в группе с ААП в среднем до 30,7% и в группе без ААП – до 33,8% (отношение шансов – 0,86, 95% доверительный интервал 0,71–1,06; $p=0,15$) [11].

Однако были выявлены отличия в группах в раннем послеоперационном периоде по количеству МК и ЭК, а также количеству госпитализаций, связанных с нарушениями ритма и проводимости сердца. За 3 мес наблюдения во всех группах в среднем проводилось $11,52 \pm 10,905$ МК ($n=243$), основная нагрузка применения фармакологической кардиоверсии была в первые 2 мес наблюдения и в 3-м месяце составила в среднем $2,72 \pm 3,437$ МК ($n=243$). Динамика МК в первые 3 мес наблюдения представлена на рис 2.

В первые 3 мес наблюдения 62 (25,51%) пациентам кардиоверсии не требовались (т.е., свобода от МК составила 25,51%), на 3-м месяце наблюдения 88 (36,21%) пациентов были свободны от МК ($p=0,105$). Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО), Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА) и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов (АССХ) 2012 г. [2] и рекомендациям АНА/ACC/HRS (Atrial Fibrillation Guideline 2014) [12], для МК использовались ААП I класса, в основном пропafenон (IC класс), и реже ААП III класса – амиодарон. Учитывая данные рекомендации при пароксизме ФП у пациентов без структурных изменений сердца продолжительностью менее 7 дней, приоритет в купировании имеют ААП IC класса, в частности, флекаин и дилпропафенон (класс I, уровень A) [12]. Препаратом выбора был ААП IC класса – пропafenон, так как в исследование ПРУФ были включены больные с пароксизмальной ФП без структурных изменений сердца.

Пропafenон – это один из немногих ААП, фармакодинамика которого позволяет использовать его как парентерально, так и перорально [1, 12]. Данный ААП относится к блокаторам быстрых Na-каналов, оказывает прямое мембранстабилизирующее действие на кардиомиоциты, уменьшает максимальную скорость деполяризации, снижает амплитуду потенциала действия в волокнах Пуркинье и сократительных волокнах желудочков. Пропafenон удлиняет время проведения по синотриальному узлу и предсердиям. Он не влияет или незначительно увеличивает скорректированное время восстановления функции сину-

сового узла, увеличивает эффективный рефрактерный период клеток АВ-узла. Пропафенон обладает дополнительными свойствами, значительно отличающимися его от препаратов IC класса. Наиболее характерной отличительной чертой является его структурное сходство с β -адреноблокаторами. Этот эффект пропафенона, по сравнению с пропранололом, выражен слабее и составляет 1/40 часть активности пропранолола, однако его β -адреноблокирующий эффект может быть клинически значимым [13].

В исследовании ПРУФ за 3 мес наблюдения в 1-й группе (получающие верапамил) было проведено в среднем $13,24 \pm 10,77$ МК, в группе контроля (без ААП) – $12,35 \pm 11,04$ МК соответственно ($p=0,511$); во 2-й группе (пропафенон) – в среднем $8,62 \pm 9,37$ МК в сравнении с группой контроля (без ААП) – $12,35 \pm 11,04$ МК ($p=0,075$); и в 3-й группе (соталол) среднее количество МК составило $11,93 \pm 12,02$ МК в сравнении с группой контроля (без ААП) – $12,35 \pm 11,04$ МК ($p=0,665$). Из полученных результатов по среднему количеству МК в раннем послеоперационном периоде РЧА устья ЛВ значимых отличий у больных, принимающих верапамил и соталол, в сравнении с группой без ААП получено не было. Наименьшее среднее количество МК составило у больных, принимающих пропафенон ($8,62 \pm 9,37$ МК), однако полученные отличия с группой контроля были статистически незначимыми ($p=0,075$).

ЭК проводилась в случае нестабильной гемодинамики при рецидивах ПТ, устойчивых или резистентных к МК тахикардиях, согласно рекомендациям РКО, ВНОА и АССХ 2012 г. [2] и рекомендациям по лечению ФП и ТП АНА/ACC/HRS 2014 г. [12]. Под ЭК считалось проведение электроимпульсной терапии постоянным током и/или чреспищеводной электрической стимуляции, которая использовалась для купирования регулярных предсердных тахикардий (с регулярным предсердным циклом): пароксизмы типичного ТП, левопредсердного ТП и ритмичности ПТ.

59 (24,28%) пациентов нуждались в проведении ЭК за 1 мес наблюдения, на 3-м месяце количество ЭК сократилось и применялось у 51 (20,99%) больного; $p=0,38$. За 3 мес наблюдения было проведено в среднем $0,839 \pm 1,44$ ЭК, к 3-му месяцу количество ЭК уменьшалось и в среднем составило $0,127 \pm 0,42$ ЭК (за 1-й месяц наблюдения среднее количество ЭК – $0,44 \pm 0,992$, $p=0,003$). В 1-й группе (верапамил) среднее количество ЭК за 3 мес наблюдения составило $1,016 \pm 1,74$ и в группе контроля без ААП – $0,91 \pm 1,31$ соответственно ($p=0,607$), во 2-й группе (пропафенон) – $0,40 \pm 1,03$ vs группа контроля $0,91 \pm 1,31$ соответственно ($p=0,0096$), что являлось статистически значимым отличием, и в 3-й группе (соталол) – $1,033 \pm 1,52$ vs группа контроля $0,91 \pm 1,31$ соответственно ($p=0,152$).

Среднее количество госпитализаций за 3 мес наблюдения составило $0,654 \pm 0,74$ случая. В 1-й группе (верапамил) $0,684 \pm 0,73$ vs группа контроля без ААП $0,894 \pm 0,88$ ($p=0,178$), во 2-й группе (пропафенон) $0,447 \pm 0,57$ vs группа контроля без ААП $0,894 \pm 0,88$ ($p=0,0016$) и в 3-й группе (соталол) – $0,592 \pm 0,67$ vs группа контроля без ААП $0,894 \pm 0,88$ соответственно ($p=0,044$). Статистически значимые отличия по среднему количеству госпитализаций были получены в группах, получавших пропафенон и соталол в сравнении с группой контроля.

Заключение

1. В настоящем проспективном открытом рандомизированном исследовании впервые проведена оценка эффективности и безопасности различных групп ААП (IC,

III, IV класса по классификации Vaughan Williams) по сравнению с группой контроля без ААП для профилактики рецидивов ПТ в раннем и позднем послеоперационном периоде катетерной изоляции устья ЛВ под непрерывным мониторингом ЭКГ с помощью ИКМ для выявления асимптомных и симптомных ПТ и традиционной системы суточного мониторинга нарушений ритма и проводимости сердца – ХМ-ЭКГ.

2. Антиаритмическая терапия в послеоперационном периоде РЧА устья ЛВ не влияет на исходы (эффективность) инвазивного лечения и на уменьшение повторных хирургических вмешательств соответственно.
3. 22% больных имеют клиническую эффективность и после инвазивного лечения продолжают прием ААП спустя 3 мес («слепого» периода), которая эффективна для предупреждения рецидивов ПТ.
4. Из исследуемых ААП достоверно повлиял на клиническое течение раннего послеоперационного периода РЧА устья ЛВ только пропафенон, снизив среднее количество ЭК ($p<0,05$), МК ($p=0,075$) и количество госпитализаций ($p<0,05$), связанных с рецидивами аритмии. Соталол достоверно уменьшил среднее количество госпитализаций ($p<0,05$), не снижая медикаментозных и электрических кардиоверсий в раннем послеоперационном периоде инвазивного лечения ФП.

Литература/References

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al 2016 Esc Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the ESC. Developed with the special contribution of the EHRA of the ESC. Endorsed by the ESO. Eur Heart J. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210.
2. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО и ВНОА, 2012. Рос. кардиол. журн. 2013; 4 (102; Прил. 3): 6–7, 61–76. / Diagnostika i lechenie fibrillatsii predserdii. Rekomendatsii RKO i VNOA, 2012. Ros. kardiolog. zhurn. 2013; 4 (102; Pril. 3): 6–7, 61–76. [in Russian]
3. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation – a translational appraisal. Physiol Rev 2010.
4. Pappone E, Rosanio S, Oreto G et al. Circumferential Radiofrequency Ablation of Pulmonary Vein Ostia A New Anatomic Approach for Curing Atrial Fibrillation. Circulation 2000; 102: 2619–28.
5. Calkins H, Kuck KH, Cappato R et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. Europace 2012; 14 (4): 528–606.
6. Julio J, Chierchia G-B, Chierchia C et al. Regular atrial tachycardias following vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a comparison between the cryoballoon and radiofrequency techniques. J Interv Card Electrophysiol 2015; 42: 161–9.
7. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G et al. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). Eur Heart J 2006; 27 (2): 216–21.
8. Rordorf R, Savastano S, Gandolfi E et al. Pharmacological therapy following catheter ablation of atrial fibrillation. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2012; 13 (1): 9–15.
9. Roux JF, Zado E, Callans DJ et al. Antiarrhythmics After Ablation of Atrial Fibrillation (5A Study). Circulation 2009; 120 (12): 1036–40.
10. Leong-Sit P, Roux JF, Zado E et al. Antiarrhythmics after ablation of atrial fibrillation (5A Study): six-month follow-up study. Circ Arrhythm Electrophysiol 2011; 4 (1): 11–4.
11. Goldenberg GR, Burd D, Lodzinski P et al. Antiarrhythmic therapy as an adjuvant to promote post pulmonary vein isolation success – a meta-analysis. J Interv Card Electrophysiol 2016; 21: 98–109.
12. January CT, Wann S, Alpert JS et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. J American College Cardiology. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.021.
13. Миллер О.Н., Тарасов А.В., Дик И.С., Беляева И.Е. Купирование фибрилляции предсердий на догоспитальном и стационарном этапах с позиций доказательной медицины. Consilium Medicum. 2016; 18 (10): 8–18. / Miller O.N., Tarasov A.V., Dik I.S., Belyaeva I.E. Kupirovanie fibrillatsii predserdii na dogospital'nom i stacionarnom etapakh s pozitsii dokazatel'noi meditsiny. Consilium Medicum. 2016; 18 (10): 8–18. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тарасов Алексей Владимирович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. рентгенохирургических методов лечения аритмий сердца ФГБУ ГНИЦ ПМ. E-mail: a730tv@yandex.ru

Давтян Карапет Владимирович – д-р мед. наук, зав. лаб. рентгенохирургических методов лечения аритмий сердца ФГБУ ГНИЦ ПМ

Миллер Ольга Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. неотложной терапии с эндокринологией и нефропатологией фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО НГМУ

Шатацян Виктория Сергеевна – мл. науч. сотр. лаб. рентгенохирургических методов лечения аритмий сердца ФГБУ ГНИЦ ПМ

Значение биологически активных добавок к пище в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

А.В.Погожева[✉]

ФГБУН Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии. 109240, Россия, Москва, Устьинский пр., д. 2/14

В обзоре представлены данные о роли биологически активных добавок (БАД) к пище в немедикаментозной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Показано, что нерациональное питание является значимым фактором риска (ФР) ССЗ. Оптимизация рациона питания с помощью включения в него БАД должна рассматриваться как одно из направлений профилактики этих заболеваний. Показано значение БАД – источников макронутриентов (таких как полиненасыщенные жирные кислоты, особенно семейства омега-3, фосфолипиды, сквален, фитостеролы, пищевые волокна) в коррекции ФР ССЗ. Представлены современные данные о рекомендуемом уровне поступления с пищей микронутриентов – витаминов, макро- и микроэлементов, входящих в состав витаминно-минеральных комплексов. С позиций теории оксидативного стресса, хронического воспаления рассматривается целесообразность включения в рацион лиц с ФР ССЗ БАД, содержащих ингредиенты антиоксидантной направленности и липотропного действия, источниками которых являются витаминоподобные вещества и минорные биологически активные компоненты пищи. Делается вывод, что включение БАД, содержащих кардиопротекторные компоненты, в питание лиц с ФР ССЗ будет оказывать профилактическое действие без повышения энергетической ценности рациона.

Ключевые слова: оптимальное питание, биологически активные добавки к пище, макронутриенты, микронутриенты, витаминоподобные вещества, минорные компоненты пищи, антиоксиданты, сердечно-сосудистые заболевания.

[✉]allapogozheva@yandex.ru

Для цитирования: Погожева А.В. Значение биологически активных добавок к пище в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 55–59.

The value of dietary supplements in the prevention of cardiovascular disease

A.V.Pogozheva[✉]

Federal Research Centre for Nutrition and Biotechnology. 109240, Russian Federation, Moscow, Ustinskii pr., d. 2/14

The review presents data on the role of biologically active food additives (BAA) in non-pharmacological prevention of cardiovascular disease (CVD). It is shown that poor nutrition is a significant risk factor (RF) contributing to CVD. Optimization of the diet by incorporating it supplements should be considered as one of the directions of prevention of these diseases. The importance of dietary supplement sources of macronutrients (such as polyunsaturated fatty acids, especially omega-3 family, phospholipids, squalene, phytosterols, dietary fibers) in the correction of risk factors of CVD. Modern data on the recommended level of dietary intake of micronutrients – vitamins, macro- and trace elements that make up the vitamin-mineral complexes. From the standpoint of the theory of oxidative stress, chronic inflammation of the expediency of inclusion in the diet of people with cardiovascular RF supplements containing antioxidant ingredients direction and lipotropic action, sources of which are vitamin-like substances and minor bioactive components of food. It is concluded that the inclusion of dietary supplements containing cardioprotective components in the power of people with CVD risk factors will have a preventive effect without increasing the energy value of the diet.

Key words: optimal nutrition, biologically active food additives, macronutrients, micronutrients, vitamin-like substance, minor food components, antioxidants, cardiovascular disease.

[✉]allapogozheva@yandex.ru

For citation: Pogozheva A.V. The value of dietary supplements in the prevention of cardiovascular disease. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 55–59.

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают занимать ведущее место среди причин инвалидизации и смертности населения экономически развитых стран. Развитие и прогрессирование этой патологии обусловлены выраженностью атеросклеротического поражения сосудов, на коррекцию которого должны быть направлены основные профилактические мероприятия [1–3].

На сегодняшний день выявлено более 250 факторов риска (ФР) развития ССЗ, которые подразделяются на: немодифицируемые – пол, возраст, генетические и этнические факторы, и модифицируемые – дислипидемия (повышенный уровень холестерина – ХС и ХС липопротеидов низкой плотности – ЛПНП, низкий уровень ХС липопротеидов высокой плотности – ЛПВП), ожирение, артериальная гипертензия (АГ), алиментарные нарушения, курение, низкая физическая активность, алкоголь, сахарный диабет, эндотелиальная дисфункция, гипергомоцистеинемия, гиперкоагуляция, оксидативный стресс, воспаление и др. [1, 2, 4, 5].

Одним из основных факторов, которыми можно объяснить межпопуляционные различия в уровнях заболеваемости и смертности от ССЗ, является несбалансированное питание. Именно поэтому решающее значение для их профилактики и лечения имеет алиментарное воздействие на основные этиопатогенетические факторы. Пищевые вещества могут поступать в наш организм в составе не толь-

ко традиционных пищевых продуктов, но и биологически активных компонентов пищи (биологически активных добавок – БАД).

БАД – композиции природных (витамины, минералы, аминокислоты, жирные кислоты – ЖК, пищевые волокна – ПВ и другие вещества) или биологически активных веществ, вводимых в пищевой рацион с целью улучшения его ценности и обогащения отдельными пищевыми компонентами. При этом БАД могут быть источниками как макро-, так и микронутриентов, а также витаминоподобных и минорных биологически активных компонентов пищи.

БАД – источники макронутриентов

Важнейшим условием коррекции всех ФР ССЗ, и особенно нарушения липидного обмена, с помощью БАД является качественная и количественная коррекция жирового компонента рациона. Считают, что снижение уровня общего ХС в сыворотке крови на 1% сопряжено с уменьшением риска от ССЗ на 2%. Одними из наиболее важных компонентов БАД, влияющими на липидный обмен, являются полиненасыщенные ЖК (ПНЖК).

Известно, что ПНЖК способствуют снижению уровня липидов (ХС и триглицеридов) в сыворотке крови, риска тромбообразования (табл. 1).

Источниками ПНЖК семейства омега-6 (линолевой кислоты) являются растительные масла (подсолнечное, куку-

Таблица 1. Влияние ПНЖК на риск ССЗ

Пищевой компонент	Пищевой источник	Влияние на риск развития ССЗ
Омега-6-ПНЖК	Кукуруза, подсолнечник и масла из них	Снижают уровень общего ХС, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП в сыворотке крови При употреблении в большом количестве возможно уменьшение ХС ЛПВП
Омега-3-ПНЖК	Рыбий жир, льняное, соевое, рапсовое, ореховое масло, масло овощей	Снижение изначально высокого уровня ХС ЛПНП и триглицеридов, возможно повышение ХС ЛПВП в сыворотке крови Уменьшают инсулинорезистентность, оказывают сильное антитромботическое, гипотензивное, антиаритмическое, противовоспалительное действие

рузное, хлопковое и др.). Оптимальное потребление этих кислот составляет 6–8% от общей калорийности рациона.

Очень важным для профилактики ССЗ является использование в питании БАД – источников ПНЖК семейства омега-3, содержащихся в рыбьем жире.

На основании результатов популяционных исследований установлена четкая обратная зависимость между распространенностью ССЗ, смертностью больных от этой патологии и содержанием в их рационе омега-3-ПНЖК. Так, крайне низкий уровень заболеваемости ССЗ у эскимосов Гренландии, Чукотки и рыбаков Японии связывают с потреблением ими большого количества морской рыбы северных морей, которое обеспечивает поступление до 10 г в день омега-3-ПНЖК [2, 3, 6].

Рыбий жир является источником длинноцепочечных ЖК (эйкозапентаеновой и докозагексаеновой), из которых непосредственно в мембранах клеток образуются простагландины, тромбоксаны, лейкотриены, оказывающие антиагрегантное, гипотензивное, антиаритмическое, противовоспалительное, иммунокорректирующее действие. Употребление источников ПНЖК снижает прокоагулянтный эффект ЖК. Омега-3-ПНЖК не повышают активность VII фактора свертывания и подавляют активацию тромбоцитов посредством уменьшения синтеза тромбоксана А₂.

Длинноцепочечные омега-3-ПНЖК являются одним из наиболее важных алиментарных факторов, воздействующих на воспаление и иммунный ответ, конкурентно уменьшая образование провоспалительных факторов: простагландина Е₂, образующегося из арахидоновой кислоты, интерлейкина-1, цитокинов, фактора некроза опухоли α. Омега-3-ПНЖК (особенно докозагексаеновая кислота) животного происхождения благодаря их противовоспалительному, антитромботическому и гиполлипидемическому эффектам оказывают протекторное воздействие на функцию эндотелия.

При производстве БАД омега-3-ПНЖК выделяют в основном из жира скумбрии, где их содержание может достигать 25%. Чаще всего БАД выпускают в виде капсулированного рыбьего жира. Известно, что ежедневное поступление 0,5–1,0 г омега-3-ПНЖК из БАД, содержащих очищенный рыбий жир, снижает риск смертности от ССЗ у людей среднего возраста на 30–40% [2, 3].

ПНЖК семейства омега-3 (α-линоленовая кислота, из которой в организме образуются эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты) содержат и растительные масла, такие как льняное, соевое, рапсовое, горчичное, кунжутное, ореховое и др. Обычно для производства этих БАД используется льняное масло, которое может содержать до 70% α-линоленовой кислоты. Оптимальным для профилактики ССЗ считается потребление омега-3-ПНЖК в количестве 1–2% от общей калорийности рациона [6].

Из растительных масел получают БАД, которые являются источниками не только ПНЖК, но и таких биологически активных антиатерогенных компонентов, как фосфолипиды, сквален, фитостеринны.

Фосфолипиды оказывают антиоксидантное, гиполлипидемическое действие, стабилизируют раствор ХС в желчи и

уменьшают всасывание ХС в кишечнике. Оптимальным уровнем поступления фосфолипидов (основным источником которых являются растительные масла) считают 5 г/сут. При рафинации растительных масел большая часть фосфолипидов теряется, поэтому их целесообразно вводить в рацион в виде БАД к пище [7].

Фитостеринны и фитостанолы содержатся в соевом, кокосовом, рапсовом масле, масле семян хвойных деревьев, семечках, орехах, фруктах, овощах и др. Интерес к продуктам, содержащим растительные стеринны, возрос в 1990-е годы. Они практически не всасываются в желудочно-кишечном тракте, т.е. оказывают только местное воздействие, и поэтому являются более безопасными средствами. Выделено более 40 разновидностей растительных стериннов. Станолы являются насыщенными производными стериннов [4, 8–10].

В популяциях с типичным западным питанием средний уровень растительных стериннов составляет 150–350 мг/сут, станолов – 50 мг/сут. В исследованиях, проведенных в последние годы, установлено, что продукты с фитостеринами в дозе 2–3 г/сут снижают уровень ХС на 10%, ХС ЛПНП – на 14%, а в сочетании с низкожировой и низкохолестериновой диетой – на 24% [4].

Сквален также оказывает гиполлипидемическое и антиоксидантное действие, содержится в масле, получаемом из семян амаранта (*Amarantus L.*), в которых также присутствуют ПНЖК, токоферолы, фосфолипиды и фитостеринны. Характер биологического действия масла амаранта исследован в клинических и экспериментальных условиях. Было показано его гипохолестеринемическое, антиоксидантное, иммуностимулирующее действие [11]. В БАД масло амаранта обычно находится в смеси с кукурузным маслом. При этом на этикетке указываются цифры, отражающие содержание в БАД сквалена в суточной дозе (250, 300, 400, 500, 600 мг). В значительном количестве сквален содержится также в жире печени акулы.

Помимо БАД, содержащих жировые и жироподобные компоненты рациона (ПНЖК, фосфолипиды), на обмен липидов оказывают воздействие источники ПВ.

ПВ – гетерогенная группа веществ, которые в большинстве своем не перевариваются и не всасываются в желудочно-кишечном тракте человека. Источниками ПВ считаются все продукты растительного происхождения. Основными представителями ПВ являются целлюлоза, гемицеллюлоза и пектин.

ПВ – это сложные углеводы (полисахариды), которые (особенно растворимые) способствуют снижению уровня триглицеридов и ХС атерогенных фракций липопротеидов, глюкозы в сыворотке крови, понижению уровня артериального давления (АД) и величины избыточной массы тела. Добавление растворимых ПВ (пектина, гуаровой камеди, альгинатов) в рацион лиц с гиперлипидемией на 15–21% приводит к снижению уровня ХС в сыворотке крови. Диета с высоким содержанием ПВ способствует повышению фибринолитической активности крови [12, 13].

При необходимости можно увеличить потребление ПВ за счет БАД, содержащих пшеничные отруби, химически чистый пектин, метилцеллюлозу, альгинаты и др. Адекватный уровень потребления ПВ составляет 20 г в день, мак-

Таблица 2. Нормы физиологических потребностей в витаминах для взрослых [14]

Показатели, сут	Мужчины	Женщины
<i>Витамины водорастворимые:</i>		
Витамин С, мг	90	90
Витамин В ₁ , мг	1,5	1,5
Витамин В ₂ , мг	1,8	1,8
Витамин В ₆ , мг	2,0	2,0
Ниацин*, мг	20	20
Витамин В ₁₂ , мкг	3,0	3,0
Фолаты, мкг	400	400
Пантотеновая кислота, мг	5,0	5,0
Биотин, мкг	50	50
<i>Витамины жирорастворимые:</i>		
Витамин А**, мкг рет. экв.	900	900
Бета-каротин, мг	5,0	5,0
Витамин Е, мг ток. экв.	15	15
Витамин D, мкг	10	10
Витамин К, мкг	120	120
*Ниациновый эквивалент соответствует 1 мг ниацина или 60 мг триптофана.		
**Ретиноловый эквивалент соответствует 1 мкг ретинола (витамина А) или 6 мкг каротина (провитамина А).		

Таблица 3. Нормы физиологических потребностей в макро- и микроэлементах для взрослых [14]

Показатели, сут	Мужчины	Женщины
Кальций, мг	1000	1000
Фосфор, мг	800	800
Магний, мг	400	400
Калий, мг	2500	2500
Натрий, мг	1300	1300
Хлориды, мг	2300	2300
Железо, мг	10	18
Цинк, мг	12	12
Йод, мкг	150	150
Медь, мг	1,0	1,0
Марганец, мг	2,0	2,0
Селен, мкг	70	55
Хром, мкг	50	50
Молибден, мкг	70	70
Фтор, мг	4,0	4,0
Кобальт, мкг	10	10
Кремний, мг	30	30

симальный – 40 г. Включение в ежедневный рацион более 60 г ПВ может привести к нарушению всасывания витаминов и микроэлементов [12].

БАД – источники микронутриентов (витамино-минеральные комплексы)

Как известно, к микронутриентам относятся витамины и минеральные вещества, которые практически все необходимо включать в рацион с целью профилактики ССЗ. В связи с этим чаще всего они употребляются в виде витаминно-минеральных комплексов. Содержание компонентов в витаминно-минеральных комплексах должно быть не менее 15% от адекватного уровня их потребления (табл. 2, 3), который зафиксирован в «Нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для разных групп населения Российской Федерации» [14].

Для профилактики ССЗ в первую очередь необходимо потребление витаминов и минеральных веществ, которые

обладают антиоксидантным действием [4, 15–18]. Источниками витаминов-антиоксидантов служат растительные масла, орехи, семечки, бобовые (**витамин Е**), разнообразные овощи и фрукты (**витамин С**).

Жирорастворимый **витамин А**, обладающий антиоксидантным действием, содержится в продуктах животного происхождения, таких как печень, сливочное масло, яйца, икра кетовая; а **бета-каротин** (из которого в организме синтезируется витамин А) – главным образом в растительных продуктах (морковь красная, перец красный, шпинат, лук зеленый, щавель, облепиха, томаты, рябина) [15].

Витамины группы В наряду с животными продуктами (мясо, рыба, печень, молоко, продукты моря) содержат бобовые (соя, фасоль), мука грубого помола, гречневая и овсяная крупа, пшено, дрожжи, цветная капуста, зеленый лук и др.

Витамины В₆, В₁₂ и фолиевая кислота оказывают благоприятное влияние на уровень гомоцистеина. Известно, что недостаточное поступление их с пищей приводит к гипергомоцистеинемии – одному из основных ФР развития и прогрессирования атеросклероза [4, 15, 18].

Известно потенциальное влияние витаминов А, С, фолиевой кислоты, В₆, В₁₂ на процессы гемостаза. Витамин Е оказывает защитное действие путем влияния на процессы агрегации тромбоцитов. Наряду с этим витамины-антиоксиданты, В₆, В₁₂, фолиевая кислота оказывают позитивное влияние на функцию эндотелия. Показан противовоспалительный эффект витамина Е, С, А и бета-каротина в отношении снижения уровня С-реактивного белка и интерлейкина-6 [2, 15].

Калий. Для профилактики ССЗ особо важное значение имеет оптимальное потребление калия, оказывающего благоприятное влияние на уровень АД. Калий – главный внутриклеточный катион, играющий важную роль в поддержании мембранного потенциала. Гипотензивный эффект калия обеспечивается разными механизмами. Калий содействует усилению натрийуреза, уменьшению секреции катехоламинов, проявлению свойств вазодилататоров. Антигипертензивное действие калия в определенной степени опосредуется и через центральную нервную систему [4, 16].

Кальций. Имеются данные, указывающие на гипотензивный эффект кальция. Эпидемиологические исследования, эксперименты на животных и клинические наблюдения свидетельствуют об обратной взаимосвязи между потреблением кальция и уровнем АД. В патогенезе АГ наряду с нарушением внутриклеточного обмена кальция существенная роль может принадлежать его недостаточному поступлению с пищей. Установлено, что больные АГ потребляют Са²⁺ на 18% меньше, чем здоровые. Введение дополнительно 1 мг Са²⁺ в диету пациентов с АГ снижает уровень систолического АД на 10 мм рт. ст.

Показано, что кальций участвует в процессах гемостаза, активации ряда ферментов, регулирующих метаболизм липидов, оказывает вазорелаксационное, мембраностабилизирующее действие на гладкомышечные клетки сосудов. Дефицит кальция в пищевом рационе сопровождается нарастанием гиперлипидемии. Оптимальное усвоение кальция происходит при соотношении кальция и фосфора в рационе питания как 1:0,8. Несмотря на важную биологическую роль фосфора, избыточное его потребление вызывает гиперфосфатемию, вымывание кальция из костей, способствует развитию уролитиаза [2, 4, 16].

Магний. Большое значение имеет содержание в рационе магния. Издавна в медицинской практике использовались препараты магния в лечении АГ. Магний рассматривается как протектор ССЗ; является кофактором более 250 ферментов, участвующих в углеводном и энергетическом обмене. Было показано, что при исходной недостаточности магния добавки магния к рациону могут способство-

Таблица 4. Рекомендуемые уровни потребления витаминоподобных веществ с установленным физиологическим действием [14]

Показатели, сут	Мужчины	Женщины
Холин, мг	500	500
Инозит, мг	500	500
L-карнитин, мг	300	300
Липоевая кислота, мг	30	30
Коэнзим Q10 (убихинон), мг	30	30

вать снижению АД у больных АГ путем антагонистического влияния на вазоактивные субстанции гладкомышечно-го слоя артериол. При его дефиците происходит активация отложения кальция в сосудах, сердечной мышце и почках.

Йод. Известна важная роль йода в регуляции липидного обмена. Существенным источником этого микронутриента являются морские продукты: морская рыба, креветки, трепанги, мидии, морская капуста. Оптимальным является содержание йода в рационе до 0,5 мг/сут. Включение в рацион морских продуктов позволяет полностью обеспечить повышенную потребность в йоде, которая констатируется у больных атеросклерозом. Йод оказывает влияние на функцию щитовидной железы, обладает гипохолестеринемическим действием, способностью препятствовать отложению липидов в сосудистой стенке и формированию атеросклеротической бляшки [2, 16].

Селен также является микроэлементом с антиоксидантной направленностью. В эпидемиологических исследованиях отмечена обратная корреляция между уровнем селена в плазме крови, с одной стороны, и риском развития атеросклероза и повышением активности процессов перекисного окисления липидов – с другой. Снижение уровня селена коррелирует с увеличением свертываемости крови и повышением синтеза тромбосана А₂ и лейкотриенов. Наряду с этим его дефицит сопровождается снижением активности глутатионпероксидазы в тромбоцитах, эритроцитах, стенках артерий [2, 4, 16].

Хром. Значение оптимального содержания в рационе хрома при наличии ожирения и сахарного диабета типа 2 связано с его участием в углеводном и липидном обмене. Дефицит хрома в пище сопровождается ростом смертности от ССЗ. Защитная роль хрома объясняется его гипогликемическим, гипохолестеринемическим действием, а также способностью препятствовать отложению липидов в сосудистой стенке и формированию атеросклеротической бляшки.

Известно, что некоторые минеральные вещества (железо, цинк, селен) проявляют противовоспалительный эффект [2, 3].

БАД – источники витаминоподобных веществ

Для профилактики ССЗ рекомендуется также включать в рацион БАД – источники витаминоподобных веществ, которые участвуют в регуляции липидного обмена, оказывают липотропное, антиоксидантное действие и благоприятно влияют на функцию миокарда (табл. 4).

Холин входит в состав лецитина, играет роль в синтезе и обмене фосфолипидов в печени, является источником свободных метильных групп, действует как липотропный фактор. Он содержится в желтке яиц, печени, молоке, твороге и др. С обычным рационом ежедневно поступает 500–900 мг холина. Верхний допустимый уровень его потребления – 3000–3500 мг/сут.

Инозит участвует в обмене веществ вместе с холином – синтезе лецитина, оказывает липотропное действие. Он содержится в печени, субпродуктах, соевых бобах, капусте, дыне, грейпфруте, изюме [14].

L-карнитин является соединением, сходным по своему химическому составу с аминокислотами. Он образуется в организме из аминокислот – лизина и аргинина, при участии витаминов В₁, В₂, С и железа.

L-карнитин играет важную роль в энергетическом обмене, осуществляя перенос длинноцепочечных ЖК через внутреннюю мембрану митохондрий для последующего их окисления, тем самым снижает накопление жира в тканях и повышает их использование в качестве источника энергии. Его дефицит в рационе приводит к нарушению липидного обмена, развитию ожирения и дистрофических изменений в миокарде.

L-карнитин содержится в основном в продуктах животного происхождения: мясе, рыбе, птице, молоке, сыре, твороге. Он является одним из основных компонентов продуктов спортивного питания, применяется в виде БАД при ожирении, ССЗ.

Липоевая кислота – природный антиоксидант, естественный метаболит митохондрий, является коферментом дегидрогеназы α-кетонных кислот, способствующих усвоению жира и углеводов. Это витаминоподобное соединение, которое оказывает липотропный эффект, участвует в обмене аминокислот и ЖК. Она содержится в печени и почках.

Коэнзим Q10 (убихинон) – один из главных антиоксидантов в организме человека. Помимо этого он участвует в энергетическом обмене и процессе сокращения сердечной мышцы, обеспечивает функцию внешнего дыхания. Коэнзим Q10 синтезируется в печени из аминокислоты тирозина с участием ряда витаминов.

Из пищевых продуктов он присутствует в основном в продуктах животного происхождения: мясе, молоке, соевом масле и бобах, яйцах, рыбе, шпинате, арахисе. Однако его содержание в пищевых продуктах (5–10 мг) ниже уровня, необходимого для нормального функционирования организма человека (50–150 мг). При его недостаточном поступлении повышается риск таких патологических состояний, как сахарный диабет, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания [14].

БАД – источники минорных биологически активных компонентов пищи

Флавоноиды. Из минорных компонентов пищи высокой биологической активностью обладают флавоноиды, которые содержатся в растениях, относящихся к семействам розоцветных, бобовых, гречишных, сложноцветных, в овощах и фруктах. Антиоксидантное действие флавоноидных соединений связывают с их способностью акцептировать свободные радикалы и/или хелатировать ионы металлов, катализирующие процессы окисления. Помимо антиоксидантного они обладают капилляроукрепляющим, кардиопротекторным, спазмолитическим и диуретическим действием [2–4].

Изофлавоны. Такие минорные биологически активные компоненты пищи, как изофлавоны, оказывают гиполлипидемическое, гипогомоцистеинемическое, гипотензивное, антиоксидантное и тромболитическое действие [18, 19]. Основным сырьевым источником для производства БАД, содержащих изофлавоны, является соя. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, ежедневное употребление 25 г соевого белка с содержанием 3,4 мг изофлавонов снижает уровень ХС в сыворотке крови и риск развития ССЗ. С профилактической целью предпочтительнее употреблять изофлавоны в составе БАД по 100–200 мг в день в течение 1 мес.

Противовоспалительный эффект и положительное влияние на функцию эндотелия оказывают такие минорные компоненты пищи, как салицилаты, куркумин и крестецтин [2, 3].

Таким образом, включение БАД, содержащих кардиопротекторные компоненты, в питание лиц с ФР ССЗ будет

оказывать профилактическое действие без повышения энергетической ценности рациона.

Литература/References

1. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. (Прил. 2). 2011; 10 (6). / Kardiovaskularnaia profilaktika. Nacional'nye klinicheskie rekomendatsii Vserossiiskogo nauchnogo obshchestva kardiologov. Kardiovaskularnaia terapiia i profilaktika. (Pril. 2). 2011; 10 (6). [in Russian]
2. Cardiovascular Disease: Diet, Nutrition and Emerging Risk Factor. Ed. S.Stanner. Blackwell Publishing 2005.
3. Grundy SM. United States Cholesterol Guidelines 2001: expanded scope of intensive low-density-lipoprotein-lowering therapy. Am J Cardiol 2001; 88 (Suppl. 2): 23J–27J.
4. Тутельян В.А., Погожева А.В., Батурич А.К. Биологически активные компоненты питания кардиологических больных. М.: СвР-АРГУС, 2012. / Tutel'yan V.A., Pogozheva A.V., Baturin A.K. Biologicheski aktivnye komponenty pitaniia kardiologicheskikh bol'nykh. M.: SvR-ARGUS, 2012. [in Russian]
5. Тутельян В.А., Батурич А.К., Погожева А.В. Актуальные вопросы диагностики и коррекции нарушений пищевого статуса у больных с сердечно-сосудистой патологией. Consilium Medicum. 2010; 12 (10): 104–9. / Tutel'yan V.A., Baturin A.K., Pogozheva A.V. Aktual'nye voprosy diagnostiki i korrektsii narushenii pishchevogo statusa u bol'nykh s serdechno-sosudistoi patologiei. Consilium Medicum. 2010; 12 (10): 104–9. [in Russian]
6. Погожева А.В. Сердечно-сосудистые заболевания, диета и ПНЖК ω 3. М., 2000. / Pogozheva A.V. Serdechno-sosudistye zabolevaniia, dieta i PNZhK ω 3. M., 2000. [in Russian]
7. Тутельян В.А., Погожева А.В., Матаев С.И. и др. Методические рекомендации по дифференцированному применению фосфолипидного концентрата «Витол» при различной патологии. М., 1999. / Tutel'yan V.A., Pogozheva A.V., Mataev S.I. et al. Metodicheskie rekomendatsii po differentsirovannomu primeneniiu fosfolipidnogo konsentratu "Vitol" pri razlichnoi patologii. M., 1999. [in Russian]
8. Jones PJ, Vanstone CA, Racini-Sarjaz M, St. Onge MP. Phytosterols in low- and nonfat beverages as part of a controlled diet fail to lower plasma lipid levels. J Lipid Res 2003; 44 (9): 1713–9.
9. Moreau RA, Whitaker BD, Hicks KB. Phytosterols, phytostanols, and their conjugates in foods: structural diversity, quantitative analysis, and health-promoting uses. Prog Lipid Res 2002; 41 (6): 457–500.
10. Jr. Ostlund RE, Racette SB, Okeke A, Stenson WF. Phytosterols that are naturally present in commercial corn oil significantly reduce cholesterol absorption in humans. Am J Clin Nutr 2002; 75 (6): 1000–4.
11. Гонор К.В., Погожева А.В., Дербенева С.А. и др. Влияние диетотерапии с включением масла амаранта на антиоксидантный и иммунологический статус у больных ишемической болезнью сердца и гиперлипипропротеидемией. Вopr. pitaniia. 2006; 6: 20–4. / Gonor K.V., Pogozheva A.V., Derbeneva S.A. et al. Vliianie dietoterapii s vklucheniem masla amaranta na antioksidantnyi i immunologicheskii status u bol'nykh ishemicheskoi bolezniu serdtsa i giperlipoproteidemie. Vopr. pitaniia. 2006; 6: 20–4. [in Russian]
12. Тутельян В.А., Погожева А.В., Высоцкий В.Г. Роль пищевых волокон в питании человека. М.: Новое тысячелетие, 2008. / Tutel'yan V.A., Pogozheva A.V., Vysotskiy V.G. Rol' pishchevykh volokon v pitanii cheloveka. M.: Novoe tysiacheletie, 2008. [in Russian]
13. Погожева А.В., Дербенева С.А., Байгарин Е.К. и др. Оценка эффективности использования зернового хлеба в диетотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями пожилого возраста. Вopr. pitaniia. 2006; 5: 45–9. / Pogozheva A.V., Derbeneva S.A., Baygarin E.K. et al. Otsenka effektivnosti ispol'zovaniia zernovogo khleba v dietoterapii bol'nykh serdechno-sosudistymi zabolevaniiami pozhilogo vozrasta. Vopr. pitaniia. 2006; 5: 45–9. [in Russian]
14. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. М., 2008. / Normy fiziologicheskikh potrebnoyev v energii i pishchevykh veshchestvakh dlia razlichnykh grupp naseleniia Rossiiskoi Federatsii: Metodicheskie rekomendatsii MR 2.3.1.2432-08. Federal'naiia sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ev i blagopoluchii cheloveka. M., 2008. [in Russian]
15. Коденцова В.М. Витамины. М.: Медицинское информационное агентство, 2015. / Kodentsova V.M. Vitaminy. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2015. [in Russian]
16. Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Суханов Б.П., Кудашева В.А. Микронутриенты в питании здорового и больного человека. М.: Колос, 2002. / Tutel'yan V.A., Spirichev V.B., Sukhanov B.P., Kudasheva V.A. Mikronutrienty v pitanii zdorovogo i bol'nogo cheloveka. M.: Kolos, 2002. [in Russian]
17. Бекетова Н.А., Дербенева С.А., Спиричев В.Б., Погожева А.В. Уровень антиоксидантов и показатели липидного обмена у больных с сердечно-сосудистой патологией. Вopr. pitaniia. 2007; 3: 11–8. / Beketova N.A., Derbeneva S.A., Spirichev V.B., Pogozheva A.V. Uroven' antioksidantov i pokazateli lipidnogo obmena u bol'nykh s serdechno-sosudistoi patologiei. Vopr. pitaniia. 2007; 3: 11–8. [in Russian]
18. Погожева А.В., Дербенева С.А., Васильев А.В. Применение источников антиоксидантов с целью коррекции факторов коронарного риска у больных с ишемической болезнью сердца. Вopr. pitaniia. 2003; 4: 19–23. / Pogozheva A.V., Derbeneva S.A., Vasil'ev A.V. Primenenie istochnikov antioksidantov s tsel'iu korrektsii faktorov koronar'nogo riska u bol'nykh s ishemicheskoi bolezniu serdtsa. Vopr. pitaniia. 2003; 4: 19–23. [in Russian]
19. Тутельян В.А., Погожева А.В., Высоцкий В.Г. Клинико-гигиенические аспекты применения сои. М.: Новое тысячелетие, 2005. / Tutel'yan V.A., Pogozheva A.V., Vysotskiy V.G. Kliniko-gigienicheskie aspekty primeneniia soi. M.: Novoe tysiacheletie, 2005. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Погожева Алла Владимировна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний ФГБУН ФИЦ питания и биотехнологии.
E-mail: allapogozheva@yandex.ru

Медико-педагогическая системная реабилитация больных с афазией по инновационным методикам восстановления

М.М.Щербакова[✉], С.В.Котов

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского. 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

На основе современного материала разработан инновационный подход к восстановлению речи у больных с афазией. В этом подходе учитываются современные данные о характере течения афазий и специфические факторы, влияющие на восстановление речи. Методика была апробирована в неврологических клиниках в течение 10 лет. Предлагаемая методика восстановления речи позволяет повысить эффективность реабилитации пациентов с афазиями.

Ключевые слова: реабилитация пациентов с афазиями, инновационная методика восстановления речи.

[✉]mmsch@mail.ru

Для цитирования: Щербакова М.М., Котов С.В. Медико-педагогическая системная реабилитация больных с афазией по инновационным методикам восстановления. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (12): 62–67.

Medico-pedagogical system rehabilitation of patients with aphasia by innovative techniques of restoration

M.M.Scherbakova[✉], S.V.Kotov

M.F.Vladimirskiy Moscow regional research clinical institute. 129110, Russian Federation, Moscow, ul. Shchepkina, d. 61/2

Designed is innovative approach for speech recovery in patients with aphasia. This approach is based on the current view on the course of disease and specific factors influencing rehabilitation of speech. Our methods have been tested in the clinic neurology for 10 years. The developed methods have enabled to improve rehabilitation efficiency of patients with aphasias.

Key words: rehabilitation of patients with aphasias, innovation method of recovery speech.

[✉]mmsch@mail.ru

For citation: Scherbakova M.M., Kotov S.V. Medico-pedagogical system rehabilitation of patients with aphasia by innovative techniques of restoration. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (12): 62–67.

Исследования, ориентированные на повышение эффективности реабилитации больных с последствиями мозгового инсульта, являются приоритетными сразу в нескольких направлениях: неврологии, логопедии, клинической психологии. В Российской Федерации заболеваемость и инвалидность от мозгового инсульта остаются самыми высокими в мире. Одним из наиболее инвалидизирующих проявлений инсульта становится афазия. Вследствие этого восстановление речи при афазии представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной нейрореабилитации.

При реабилитации больных с афазиями рекомендуется учитывать индивидуальный подход, так как на характер течения синдрома и прогноз восстановления речевого мышления влияет целая группа факторов (М.Г.Храковская, 1998, 2001; А.С.Кадыков, Э.А.Бодарева, 2004; Т.Г.Визель, 2005; L.Aben и соавт., 2008) [1–5]:

1. Этиология заболевания. В случае черепно-мозговых травм синдром, как правило, имеет «чистый характер», а при сосудистой этиологии (инсультах) проявление синдрома чаще носит смешанный характер (N.Muller, 2006) [6].
2. Давность заболевания. Наиболее эффективны первые полгода от начала болезни, так называемый ранний восстановительный период. К полугодовому сроку синдром уже приобретает черты стабильности (А.С.Кадыков, Э.А.Бодарева, 2004; Т.Г.Визель, 2005) [3, 4].
3. Первичность/повторность нарушения мозгового кровообращения (Т.Г.Визель, 2005) [4].
4. Обширность очага поражения. Так, например, А.С.Кадыков, Н.В.Шахпаронова (1994 г.) [7] отмечают зависимость восстановления речевых функций как от размеров очага поражения, так и наличия общей атрофии мозга, сопровождающейся клиническими проявлениями снижения когнитивных функций.
5. Пластичность головного мозга (ГМ), которая обусловлена нейробиологическими факторами и индивидуальными особенностями (K.Kahlaoui, A.Ansaldo, 2009) [8], в том

числе и наличием левшества. Исследования функциональной асимметрии мозга показали, что у левшей в большинстве случаев речь представлена билатерально, это способствует быстрому восстановлению речи у данных групп лиц (З.Р.Ибадуллаев) [9]. Причем степень выраженности индивидуального профиля асимметрии коррелирует со степенью восстановления речевых функций – чем выраженнее латерализация речи, тем тяжелее ее восстановление (Л.С.Манвелов, А.С.Кадыков, 2004).

6. Преморбидный уровень больного и его социальный статус (Т.Г.Визель, 2005) [4].
7. Личностные особенности пациента: состояние эмоционально-волевой сферы (М.Г.Храковская, 2001; L.Lapointe, 2005) [2, 10], личностная реакция на заболевание. Это связано с возникновением у больных двух взаимобратных процессов: депрессии и апатии. Одни ученые (L.Aben, 2008; A.Franzén-Dahlin, 2008; F.Carod-Artal, 2009) [5, 11, 12] придерживаются мнения о худшем прогнозе при развитии у пациента депрессии. Другие же (N.Santa и соавт., 2008) [13], напротив, утверждают, что развитие апатии вызывает наибольшее затруднение в реабилитационном процессе.
8. Состояние других когнитивных функций (M.Richter, 2008; C.Breitenstein, 2009) [14, 15]. Частота когнитивных постинсультных нарушений, по некоторым данным (N.Simmons-Mackie, 2009), колеблется от 12 до 57%.
9. Пол больного, так как у женщин объем внеочаговой симптоматики в 3 раза больший, чем у мужчин (Т.Г.Визель, 2005 и др.) [4].
10. Возраст (А.С.Кадыков, Э.А.Бодарева, 2004) [3].
11. Состояние спонтанной речи. M.Grande и соавт. (2008 г.) [16] полагают, что спонтанная речь имеет большое значение как для прогноза восстановления речевой функции, так и оценки динамики эффективности коррекционного воздействия.
12. Участие родственников в восстановительном процессе (K.Nair, 2002; S.Carmichael, 2003) [17, 18].

Определяющим фактором выбора методов логопедической работы с больными, страдающими афазией, выступает этап реабилитации. Механизмы, участвующие в восстановлении речи в остром периоде инсульта и отдаленном периоде, различны. В первые дни после катастрофы эффект восстановления обусловлен результатами реперфузионной терапии и восстановления функции нейронов в зоне ишемической полутени (I.König, 2008; J.Seniów, 2009) [19, 20]. В компенсаторный процесс на более поздних этапах включаются процессы компенсации, основанные на включении дополнительных областей мозга и реорганизации (смещение активности из первичных речевых зон). Этот восстановительный потенциал ГМ известен как нейропластичность (K.Tilling, 2001; N.Smania, 2010) [21, 22]. Считается, что нейропластичность является основой обучения как в здоровом, так и пострадавшем мозге. При этом в патологических условиях эффективность процессов нейропластичности зависит от степени повреждения тех нейронных структур, которые могут быть вовлечены в процесс восстановления. Анализ исследований функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ) показал, что при восстановлении речевых нарушений у пациентов происходит вовлечение в процесс сохранившихся первичных речевых зон и новых корковых зон левого полушария, а также участков правого полушария, гомологичных речевым зонам левого. Было обнаружено, что у больных с афазией активируются разные области коры ГМ и, следовательно, включаются различные компенсаторные механизмы. Выявлены региональные различия в вовлечении и подавлении активности отдельных зон, а также степень латерализации активности мозга, что определяет различия механизмов восстановления в зависимости от локализации очага поражения (M.Sarno, 2005; L.Cloutman, 2009) [23].

Приведенные данные подчеркивают актуальность разработки новых подходов к улучшению диагностики и восстановлению речевых функций у больных с постинсультной афазией. В настоящее время причинами невысоких результатов восстановления являются:

- 1) отсутствие систематизированных методик восстановления с учетом всей структуры дефектов и современных исследований о возможностях их компенсации;
- 2) разобщенность специалистов (логопедов и неврологов) при планировании и проведении реабилитации данной группы больных.

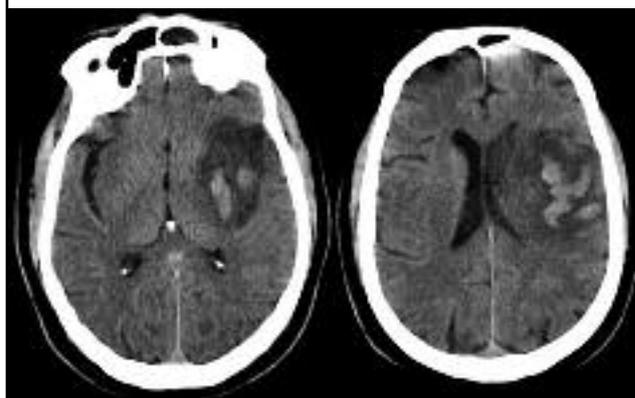
Задача работы – поиск и создание наиболее оптимального и эффективного пути восстановления речи. Грамотно подобранная реабилитационная программа, включающая как адекватную медикаментозную терапию, так и инновационные методики реабилитации, подобранные с учетом индивидуального подхода в режиме реального времени, способствует повышению обратимости восстановления речевого мышления, как на ранних, так и на поздних восстановительных этапах, когда клиническая картина речевых нарушений приобрела черты стабильности и необратимости.

Рабочей гипотезой данной работы послужило предположение, что инновационные методики восстановления речи в сочетании с применением адекватных и эффективных медикаментозных препаратов и учет индивидуальных особенностей больных вне зависимости от этапа восстановления речи (острого или хронического) могут привести к высокому проценту восстановления.

Разработанные инновационные программы применялись на практике:

1. в остром и подостром периоде развития мозгового инсульта (в ОРИТ №3 ГКБ №13, 1-ом неврологическом отделении ГКБ №13, неврологическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского);

Рис. 1. Рентгеновская компьютерная томография ГМ пациента Т., 69 лет. Визуализируется обширный ишемический очаг с геморрагическим компонентом лобно-теменной локализации. Клинически: правосторонний гемипарез до плевгии в руке, сенсорная афазия.



2. со стойким речевым дефектом, с давностью развития острого нарушения мозгового кровообращения не менее 2-5 лет (в 1-ом неврологическом отделении ГКБ №13, в неврологическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского).

Рассмотрим инновационные методики восстановления речи, построенные с учетом особенностей клинической каждой формы афазии и компенсаторных процессов, возникающих у больных с локальным нарушением мозгового кровообращения.

1. Сенсомоторная афазия – распад речевого мышления, проявляющийся в нарушении понимания обращенной речи и дефекте собственной речи. При этом доминирующее значение всегда имеет какой-либо один компонент: моторный (нарушение экспрессивной речи) или сенсорный (нарушение импрессивной речи); рис. 1.

Однако на первоначальных этапах восстановления рекомендовано работать над обеими сторонами речевого мышления.

Инновационная методика восстановления сенсомоторной афазии базируется на следующих этапах:

I этап. Затормаживание обильной непродуктивной речи и привлечение слухового внимания. Предлагаем следующие виды заданий:

- 1) выполнять речевые инструкции: а) простейшие речевые инструкции, б) ситуативные инструкции, связанные с бытовыми действиями;
- 2) раскладывать подписи к сюжетным картинкам;
- 3) раскладывать подписи к предметным картинкам;
- 4) отвечать на ситуативные вопросы.

II этап. Привлечение слухового внимания и растормаживание речи. Предлагаем следующие виды заданий:

- 1) воспроизводить автоматизированные ряды;
- 2) воспроизводить стойкие речевые ряды: а) договаривать пословицы, б) договаривать фразы с ожидаемыми словами, в) договаривать «стойкие» словосочетания, т.е. с ожидаемым практически однозначным вторым словом;
- 3) сопряженно проговаривать домашний адрес, телефон, фамилию, имя, отчество больного.

В результате проведения курса логопедических занятий по обозначенной инновационной методике у пациента с сенсомоторной афазией должен регрессировать сопутствующий компонент (сенсорный или моторный) и определиться первичный речевой дефект. Картина речевых нарушений станет более четкой и доступной для коррекции.

2. Динамическая афазия обусловлена локальным нарушением мозгового кровообращения в лобных отделах левого полушария, относящихся к префронтальной коре (рис. 2).

Данное речевое нарушение проявляется в затруднениях построения фразы, трудностях инициации речевого высказывания. Самым трудным для больного с динамической афазией является выражение собственных мыслей, т.е. их вербализация. Наряду с этим страдают и грамматическая сторона речи (трудности согласования слов во фразе), а также понимание глубинного смысла слова.

Инновационная методика восстановления динамической афазии предполагает выделение двух этапов реабилитации:

I этап. Преодоление ошибок грамматического структурирования. Предлагаем следующие виды заданий:

- 1) составлять фразы из отдельных слов, согласованных между собой;
- 2) составлять предложения из двух, несогласованных между собой слов: а) глагола и существительного, б) двух существительных;
- 3) составлять фразы из отдельных несогласованных слов;
- 4) подбирать окончания к предложениям и фразам с целью структурирования речевого высказывания.

II этап. Преодоление трудностей планирования и программирования речевого высказывания. Предлагаем следующие виды заданий:

- 1) составлять рассказ по серии сюжетных картинок;
- 2) пересказывать сатирический рассказ и выделять в нем основную мысль;
- 3) проводить беседы;
- 4) работать над пониманием логико-грамматических оборотов;
- 5) объяснять значение пословиц и/или стойких речевых выражений;
- 6) решать логические задачи;
- 7) составлять рассказ о себе, текущих событиях.

В результате проведения курса логопедических занятий по описанной выше схеме у больного с динамической афазией должен регрессировать речевой дефект, так как будет преодолена центральная проблема этого речевого нарушения – затруднения в планировании и программировании речевого высказывания.

3. Локальное нарушение мозгового кровообращения в передних отделах коры ГМ (в премоторной коре) приводит к **эфферентной моторной афазии**. Первичным нарушением при эфферентной моторной афазии выступают трудности переключения от одного артикуляционного акта к другому. Нарушается кинетическая моторная программа.

Инновационная методика восстановления эфферентной моторной афазии базируется на следующих коррекционных этапах:

I этап. Подготовка к преодолению трудностей переключения. Предлагаем следующие виды заданий:

- 1) дописывать в слова пропущенные слоги;
- 2) составлять слова из отдельных букв с возможностью опоры на первый слог.

II этап. Преодоление трудностей переключения. Рекомендуем следующие типы заданий:

- 1) дописывать стойкие словосочетания;
- 2) составлять слова из слогов;
- 3) формулировать ответы на письменные вопросы;
- 4) составлять слова из букв;
- 5) подбирать синонимы/антонимы к словам;
- 6) дописывать пропущенные буквы к словам;
- 7) формулировать ответы на устные ситуативные вопросы;
- 8) составлять рассказ на заданную тему.

В результате проведения курса логопедических занятий по обозначенной инновационной методике у больного с эфферентной моторной афазией должен регрессировать речевой дефект, так как будет преодолена центральная проблема это-

Рис. 2. МРТ ГМ больного Д., 70 лет: 1 – T2-взвешенное изображение(ВИ); 2 – T1-ВИ. Визуализируется очаг кистозно-глиозной трансформации после ишемического инсульта в лобной области. Клинически: пирамидный парез до 3 баллов в правой руке, динамическая афазия.

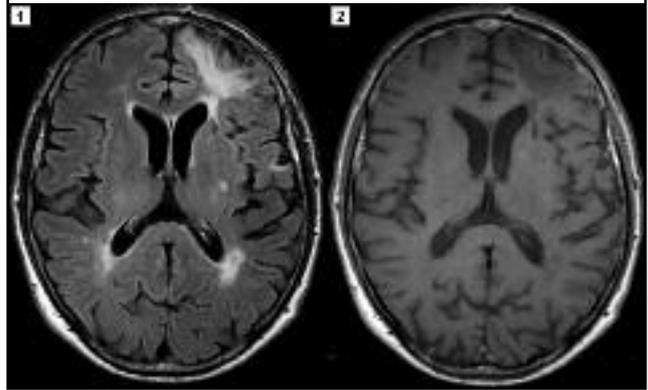


Рис. 3. МРТ пациента И., 73 года: 1 – режим с подавлением сигнала свободной воды (fluid-attenuated inversion recovery – FLAIR); 2 – диффузионно-взвешенное изображение. Ишемический очаг в заднелобных-нижнетеменных отделах левого полушария. Клинически: легкий правосторонний гемипарез, афферентная моторная афазия.

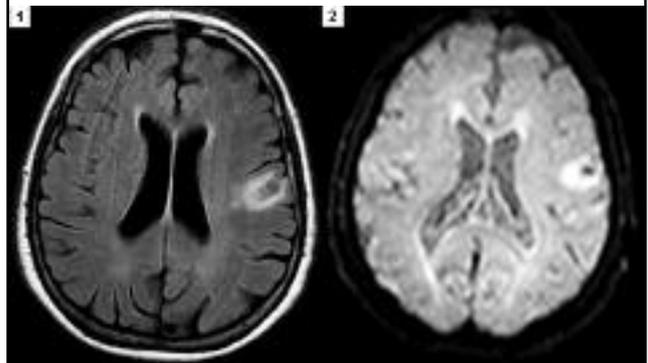
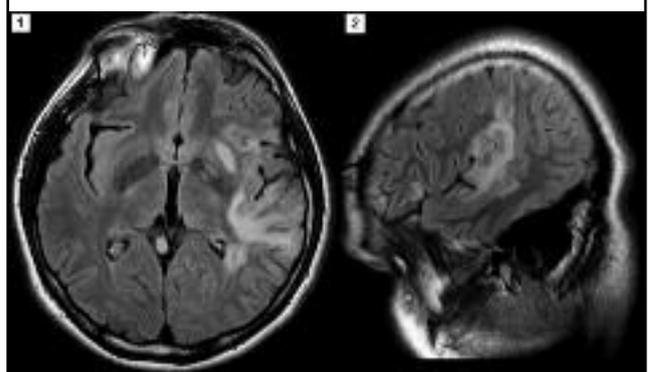


Рис. 4. МРТ больного А., 46 лет: 1 – FLAIR, аксиальный срез; 2 – FLAIR, сагиттальный срез. Виден ишемический очаг, захватывающий верхнюю височную извилину и стык височной и теменной долей. Клинически: правосторонний гемипарез, акустико-гностическая афазия.

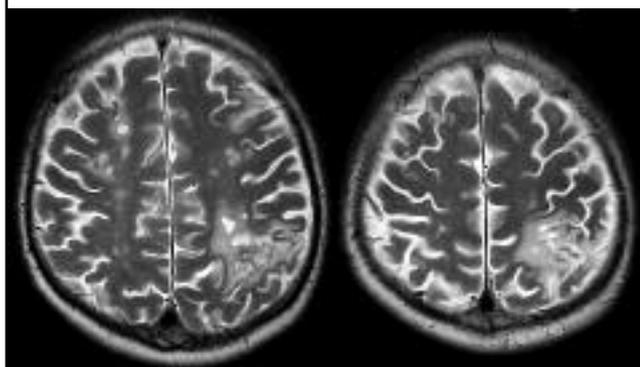


го речевого нарушения – трудности переключения от одного артикуляционного акта к другому. Больному будет доступна плавная устная речь и письмо без ошибок застревания.

4. **Афферентная моторная афазия** обусловлена последствием локального нарушения мозгового кровообращения в средних отделах коры ГМ левого полушария (в нижнетеменных отделах); рис. 3.

Первичным нарушением у данной формы афазии выступает апраксия органов артикуляции, т.е. трудности в нахождении правильного положения органов артикуляции с целью произнесения речевого звука и мысленного проговаривания слова.

Рис. 5. МРТ больного Х., 60 лет. Т2-ВИ. Виден обширный инфаркт мозга, занимающий область стыка височной, теменной и затылочной долей (зона ТРО).



Инновационная методика восстановления афферентно-моторной афазии состоит из трех этапов восстановления:

I этап. Растормаживание речи при опоре на непроизвольный уровень. Предлагаются следующие виды заданий:

- 1) договаривать пословицы;
- 2) проговаривать автоматизированные ряды с отступлением ритма (счет до 10, перечисление дней недели);
- 3) договаривать стойкие словосочетания;
- 4) задавать ситуативные вопросы.

II этап. Перевод на произвольный уровень. Рекомендуем следующие типы заданий:

- 1) дописывать пословицы (с опорой на образец);
- 2) дописывать стойкие словосочетания.

III этап. Самостоятельное письмо и говорение:

А. Предлагаются следующие письменные задания:

- 1) записывать собственные анкетные данные;
- 2) отвечать на письменные вопросы;
- 3) дописывать пропущенные начало или конец слова;
- 4) составлять слова из слогов, отдельных букв; отгадывать кроссворды.

Б. Рекомендуются следующие устные задания:

- 1) формулировать развернутое высказывание с помощью придумывания ответа на заданные вопросы. В том числе может подойти такой вид задания как: чтение или прослушивание текста, а затем попытка формулирования ответа на предложенные вопросы по тексту;
- 2) составлять рассказ о текущих событиях.

Основная проблема больного с афферентной моторной афазией – выбор правильной артикулемы (в устной речи)/графемы (в письменной речи) из-за того, что у него нарушены кинестезии от органов артикуляции. В результате проведения курса логопедических занятий по описанной инновационной методике у пациента с афферентной моторной афазией центральный речевой дефект должен регрессировать.

5. Акустико-гностическая афазия возникает в результате поражения задней трети верхней височной извилины левого полушария (зоны Вернике); рис. 4.

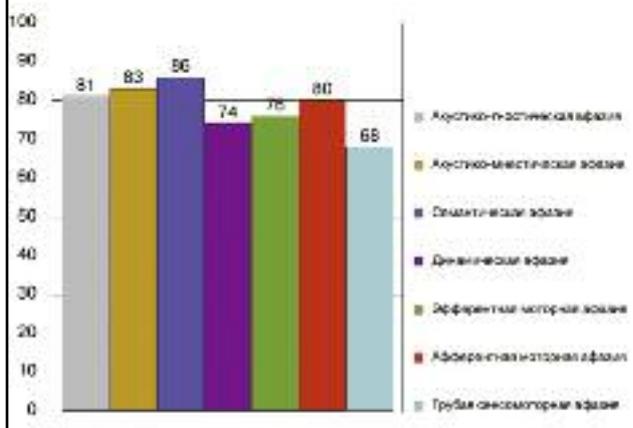
Центральный механизм – нарушение акустического анализа и синтеза речевых звуков, проявляющийся в нарушении фонематического восприятия. В результате нарушения слухового контроля у больного развивается обильная непродуктивная речь и становится недоступным процесс речевого общения в целом.

Инновационная методика восстановления акустико-гностической афазии базируется на следующих этапах реабилитации:

I этап. Затормаживание обильной непродуктивной речи. Предлагаем следующие виды заданий:

- 1) выполнять простые речевые инструкции, связанные с бытовыми действиями;
- 2) показывать сюжетные картинки;

Рис. 6. Показатели восстановления и значительного улучшения речи при использовании инновационных методик логопедической помощи у пациентов с инсультом с разными видами афазий.



- 3) показывать предметные картинки;
- 4) разбирать схему тела на картинке с переносом на себя;
- 5) определять предметы по их функциям;
- 6) воспринимать на слух простые ситуативные вопросы.

II этап. Восстановление фонематического восприятия.

Рекомендуем больному:

- 1) дописывать словосочетания с опорой на картинку;
- 2) выбирать слова, отличающиеся первыми звуками, с опорой на их семантику во фразе;
- 3) подбирать определения к словам с целью расширения семантики слова;
- 4) подбирать синонимы/антонимы к словам;
- 5) дифференцировать слова с оппозиционными фонемами;
- 6) отгадывать кроссворды.

В результате проведения курса логопедических занятий по выше описанной инновационной методике у больного с акустико-гностической афазией должен регрессировать первичный речевой дефект - нарушение понимания обращенной речи вследствие распада фонематического восприятия.

6. Акустико-мнестическая афазия обусловлена локальным нарушением мозгового кровообращения в средних и задних отделах верхней височной извилины левого полушария. В основе данного синдрома лежит снижение объема слухоречевой памяти, что связано двумя возможными механизмами: во-первых, с про- и ретроактивным торможением (отдельные элементы, включенные в серию, легко тормозят друг друга); во-вторых, с «уравниванием интенсивности следов» (сила новых и прежних, актуальных и побочных следов уравнивается, в результате возникают трудности при выборе нужного слова из ряда всплывающих альтернатив).

Инновационная методика восстановления акустико-мнестической афазии предполагает выделение трех восстановительных этапов:

I этап. Восстановление предметной отнесенности слова.

Предлагаем следующие виды заданий:

- 1) показать предметные картинки и разложить к ним соответствующие подписи;
- 2) определить предметы, которые изображены на недорисованных картинках;
- 3) объяснить функциональные назначения предметов, изображенных на предметных картинках;
- 4) рисовать предметы по памяти;
- 5) работать над схемой тела, показывать по инструкции части тела у себя и на картинке.

II этап. Восстановление ситуативно-обусловленной речи. Рекомендуем больному следующие типы заданий:

- 1) выполнять серию речевых инструкций;

2) отвечать на ситуативные вопросы.

III этап. Расширение объема слухоречевой памяти и восстановление фонематического восприятия. Рекомендуем пациенту:

- 1) дописывать словосочетания при опоре на слова-подписи, отличающиеся первыми звуками и буквами, их обозначающими;
- 2) составлять слова из отдельных букв;
- 3) составлять слова из слогов;
- 4) дописывать фразы словами, содержащими оппозиционные фонемы;
- 5) выполнять серии речевых инструкций;
- 6) запоминать адреса и номера телефонов вымышленных героев;
- 7) составлять рассказ по сериям сюжетных картинок и записывать их;
- 8) пересказывать рассказы;
- 9) решать логические и математические задачи.

В результате проведения курса логопедических занятий по выше обозначенной инновационной методике у больного с акустико-мнестической афазией должна регрессировать главная проблема – слабость слухо-речевой памяти, проявляющаяся в затруднении запоминания и воспроизведения речевого материала.

7. Семантическая афазия возникает в результате нарушения мозгового кровообращения в теменно-височно-затылочных отделах левого полушария (так называемой зоны ТРО (temporalis, parietalis, occipitalis)); рис. 5. В основе данной формы афазии лежат дефекты симультанного гнозиса, нарушение зрительно-пространственного восприятия. Центральным речевым дефектом выступает нарушение понимания логико-грамматических оборотов, которое сопровождается вторичным затруднением понимания переносного смысла слова, семантики речи в целом, акалькулией, нарушением схемы тела.

Инновационная методика восстановления семантической афазии базируется на следующих этапах реабилитации:

I этап. Преодоление нарушений зрительного гнозиса и восстановление понимания математических знаков. Предлагаем следующие виды заданий:

- 1) дифференцировать предметные картинки, разделенные по парам на основе их зрительного сходства;
- 2) определять стилизованные изображения;
- 3) дифференцировать цифры, написанные разными шрифтами;
- 4) дифференцировать римские цифры;
- 5) решать математические примеры;
- 6) разбирать схему тела на картинке с переносом на себя;
- 7) дифференцировать наложенные изображения;
- 8) составлять время на часах;
- 9) читать текст, написанный в вертикальном направлении.

II этап. Преодоление трудностей понимания логико-грамматических оборотов. Рекомендуем следующие виды заданий:

- 1) анализировать возвратные конструкции;
- 2) подбирать синонимы/антонимы к словам;
- 3) дифференцировать логико-грамматические обороты;
- 4) устанавливать причинно-следственную связь;
- 5) решать логические и математические задачи;
- 6) объяснять значение пословиц или стойких речевых выражений.

В результате проведения курса логопедических занятий по описанной инновационной методике у больного с семантической афазией должна регрессировать главная проблема – нарушение понимания глубинного смысла речевого высказывания, которая проявляется в нарушении понимания логико-грамматических оборотов и со-

провождается зрительно-пространственными нарушениями.

Инновационные методики восстановления афазий разрабатывались и применялись в неврологических отделениях в течение 10 лет (в Городской клинической больнице №13 ДЗ и в Московском областном научно-исследовательском клиническом институте им. М.Ф.Владимирского). Всего наблюдались: 135 человек с акустико-гностической афазией; 78 – с акустико-мнестической афазией; 83 – с семантической афазией, 98 – с эфферентной моторной афазией, 83 – с динамической афазией, 84 – с афферентной моторной афазией, 149 – с грубой сенсомоторной афазией. Из 700 больных, получавших логопедическую помощь, как в остром периоде (в палатах интенсивной терапии и реанимации), так и со стойким речевым дефектом (от 2 до 5 лет), восстановление/значительное улучшение в среднем наблюдалось у 550 человек (в 78,5% случаев); рис. 6.

Расхождения в результате применения инновационных методик реабилитации на больных в остром периоде реабилитации (несколько суток спустя развития острого нарушения мозгового кровообращения) и со стойким необратимым речевым нарушением (до 3 лет после развития мозгового инсульта) были минимальны. Причиной достижения высоких результатов восстановления служит комплексный и индивидуальный подход, выражающийся в применении адекватной дифференцированной и направленной логопедической помощи, основанной на инновационных методиках, позволяющих выстраивать индивидуальные программы реабилитации в сочетании с рациональной медикаментозной терапией.

Литература/References

1. Храковская М.Г., Хомская Е.Д., Ахутина Т.В. Резервные способы восстановления высших психических функций у больных с афазией. I Международная конференция памяти Лурия. Сборник докладов. М.: МГУ, 1998. / Khrakovskaia M.G., Khomskaia E.D., Akhutina T.V. Rezervnye sposoby vosstanovleniia vysshikh psikhicheskikh funktsii u bol'nykh s afaziei. I Mezhdunarodnaia konferentsiia pamiati Lurii. Sbornik dokladov. M.: MGU, 1998. [in Russian]
2. Храковская М.Г. О нарушении и восстановлении мышления у больных с афазией. Современные подходы к диагностике и коррекции речевых расстройств. Метод. материалы научно-практ. конференции «Центральные механизмы речи», посвященные памяти проф. Н.Н.Трауготт. Под ред. М.Г.Храковской. СПб.: Изд-во Санкт-Петербургского университета, 2001; с. 119–36. / Khrakovskaia M.G. O narushenii i vosstanovlenii myshleniia u bol'nykh s afaziei. Sovremennye podkhody k diagnostike i korrektsii rechevykh rasstroivst. Metod. materialy nauchno-prakt. konferentsii "Tsentral'nye mekhanizmy rechi", posviashchennye pamiati prof. N.N.Traugott. Pod red. M.G.Khrakovskoi. SPb.: Izd-vo Sankt-Peterburgskogo universiteta, 2001; s. 119–36. [in Russian]
3. Кадыков А.С., Бодарева Э.А. Раз словечко, два словечко. Советы родственникам больных и врачам-неврологам по восстановлению афазии. 2004. / Kadykov A.S., Bodareva E.A. Raz slovechko, dva slovechko. Sovety rodstvennikam bol'nykh i vracham-nevrologam po vosstanovleniiu afazii. 2004. [in Russian]
4. Визель Т.Г., Секачев В. Как вернуть речь. М., 2005. / Vizel' T.G., Sekachev V. Kak vernut' rech'. M., 2005. [in Russian]
5. Aben L, Busschbach JJ, Ponds RW, Ribbers GM Memory self-efficacy and psychosocial factors in stroke. J Rehabil Med 2008; 40 (8): 681–3.
6. Muller NG, Knight RT. The functional neuroanatomy of working memory: Contributions of human brain lesions studies. Neuroscience 2006; 139 (1): 51–8.
7. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. и др. Продолжительность двигательной и речевой реабилитации после инсульта. Неврол. вестн. 1994; XXVI (3–4): 18–21. / Kadykov A.S., Shakhparonova N.V. i dr. Prodolzhitel'nost' dvigatel'noi i rechevoi reabilitatsii posle insul'ta. Nevrol. vestn. 1994; KhKhVI (3–4): 18–21. [in Russian]
8. Kahlaoui K, Ansaldo AL. Recovery from vascular aphasia: prognostic factors and evidence from functional brain imaging. Rev Neurol (Paris) 2009; 165 (3): 233–42.
9. Ибадуллаев З.Р. Концепция функциональной асимметрии мозга и восстановление речевых функций при полушарных инсультах. Второй Ташкентский Государственный медицинский институт, Узбекистан. Конференция «А.Р.Лурья и психология 21 века»; www.auditrium.ru/aud/v/index.php / Ibadullaev Z.R. Kontseptsiiia funktsional'noi asimmetrii mozga i vosstanovlenie rechevykh funktsii pri polusharnykh insul'takh. Vtoroi Tashkentskii Gosudarstvennyi meditsinskii in-

- stitut, Uzbekistan. Konferentsiia "A.R.Luriia i psikhologiiia 21 veka"; www.auditorium.ru/aud/v/index.php [in Russian]
10. Lapointe LL. Aphasia and related neurogenic language disorders. New York: Thieme, 2005.
 11. Carod-Artal FJ, Egido JA. Quality of life after stroke: the importance of a good recovery. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27 (Suppl. 1): 204–14.
 12. Franzén-Dahlin A, Laska AC, Larson J et al. Predictors of life situation among significant others of depressed or aphasic stroke patients. *J Clin Nurs* 2008; 17 (12): 1574–80.
 13. Santa N, Sugimori H, Kusuda K et al. Apathy and functional recovery following first-ever stroke. *Int J Rehabil Res* 2008; 31 (4): 321–6.
 14. Richter M, Miltner WH, Straube T. Association between therapy outcome and right-hemispheric activation in chronic aphasia. *Brain* 2008; 131 (Pt. 5): 1391–401.
 15. Breitenstein C, Kramer K, Meinzer M et al. Intense language training for aphasia. Contribution of cognitive factors. *Nervenarzt* 2009; 80 (2): 149–50, 152–4.
 16. Grande M, Hussmann K, Bay E et al. Basic parameters of spontaneous speech as a sensitive method for measuring change during the course of aphasia. *Int J Lang Commun Disord* 2008; 43 (4): 408–26.
 17. Nair KPS, Taly AB. Stroke rehabilitation: traditional and modern approaches. *Neurol India* 2002; 50: 85–93.
 18. Carmichael ST. Plasticity of cortical projections after stroke. *Neuroscientist* 2003; 9: 64–75.
 19. König IR, Ziegler A, Bluhmki E et al. Predicting long-term outcome after acute ischemic stroke: a simple index works in patients from controlled clinical trials. *Stroke* 2008; 39 (6): 1821–6.
 20. Seniów J, Litwin M, Le niak M. The relationship between non-linguistic cognitive deficits and language recovery in patients with aphasia. *J Neurol Sci* 2009; 283 (1–2): 91–4.
 21. Tilling K, Sterne JA, Rudd AG et al. A new method for predicting recovery after stroke. *Stroke* 2001; 32 (12): 2867–73.
 22. Smania N, Gandolfi M, Aglioti SM et al. How long is the recovery of global aphasia? Twenty-five years of follow-up in a patient with left hemisphere stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2010; 24 (9): 871–5.
 23. Cloutman L, Newhart M, Davis C et al. Acute recovery of oral word production following stroke: patterns of performance as predictors of recovery. *Behav Neurol* 2009; 21 (3): 145–53.
 24. Щербакова М.М., Котов С.В. Программы восстановления речевого мышления у больных с последствиями инсульта. М., 2015. / Shcherbakova M.M., Kotov S.V. *Programmy vosstanovleniia rechevogo myshleniia u bol'nykh s posledstviiami insul'ta*. М., 2015. [in Russian]
 25. Habib M. The neurological basis of developmental dyslexia. *Habib M Brain* 2000; 123 (12): 2373–99.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Щербакова Мария Михайловна – врач-логопед высшей квалификационной категории отд-ния неврологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского. E-mail: mmsch@mail.ru
Котов Сергей Викторович – д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния неврологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского

Повышение эффективности ноотропной терапии

О.А.Шавловская✉

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

Традиционно для лечения когнитивной недостаточности неврологи назначают ноотропные препараты. Для достижения большего эффекта оправдано сочетание нескольких препаратов (ноотроп + витаминно-минеральный комплекс) с различными механизмами действия, проявляющими синергию действия. Комплексы витаминов группы В и С, макро- и микроэлементов (кальций, магний, цинк), а также фолиевая кислота, входящие в состав витаминно-минеральных комплексов, обладают активирующим действием, оказывая положительное влияние на когнитивные функции и такие симптомы, как астения, изменение эмоционального фона настроения, повышенная чувствительность к стрессу, тревожность.

Ключевые слова: поливитаминный комплекс, когнитивные нарушения, витамины группы В, микроэлементы.

✉shavlovskaya@1msmu.ru

Для цитирования: Шавловская О.А. Повышение эффективности ноотропной терапии. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 68–72.

Improving the efficiency of nootropic therapy

O.A.Shavlovskaya✉

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

Traditionally, for the treatment of cognitive deficits neurologists prescribed nootropics. In order to achieve greater effect, the combination of several drugs (nootrop + vitamin and mineral complex) with different mechanisms of action, exhibiting a synergy of action was rightfully chosen. Complexes of vitamins B and C, macro- and micronutrients (calcium, magnesium, zinc), as well as folic acid, are part of the vitamin-mineral complexes, have an activating effect, exerting a positive influence on cognitive function and symptoms such as fatigue, change emotional background of mood, increased sensitivity to stress and anxiety.

Key words: multivitamin complex, cognitive impairment, B vitamins, trace elements.

✉shavlovskaya@1msmu.ru

For citation: Shavlovskaya O.A. Improving the efficiency of nootropic therapy. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 68–72.

К группе ноотропных препаратов (НП), согласно определению Всемирной организации здравоохранения, относят лекарственные средства, способные оказывать прямое активирующее влияние на процессы обучения, улучшать память и умственную деятельность, а также повышать устойчивость мозга к агрессивным воздействиям. О чрезвычайной важности этих препаратов свидетельствуют данные о широком распространении их применения. НП призваны улучшать когнитивные (познавательные) функции как у пациентов, страдающих различными заболеваниями головного мозга, так и у здоровых людей. При этом они не вызывают психомоторного возбуждения, истощения функциональных возможностей организма, привыкания. НП – лекарственные средства, обладающие активирующим действием на церебральный метаболизм и высшие психические функции, улучшающие процессы памяти и облегчающие обучение. Для них характерны метаболическое и нейротрофическое действие, уменьшение агрессивного действия продуктов перекисного окисления липидов, позитивное влияние на нейротрансмиссию. Ноотропы (от *noos* – мышление, разум, *tropos* – направление, стремление) оказывают влияние на высшие интегративные функции мозга, улучшают умственную деятельность [1].

К классу НП могут быть отнесены лекарственные средства различных фармакотерапевтических групп, тем или иным способом оказывающие влияние на метаболизм нейронов или гипотетически имеющие нейропротективный эффект. НП воздействуют прежде всего на метаболические и нейромедиаторные процессы в головном мозге. Метаболическое воздействие связано в основном с γ -аминомасляной кислотой (ГАМК), которая является эндогенным тормозным медиатором, а также принимает участие в обменных процессах головного мозга. В результате влияния препаратов на нейромедиаторные системы мозга стимулируется передача возбуждения в нейронах центральной нервной системы (ЦНС), что наряду с улучшением метаболических процессов ведет к повышению когнитивных функций мозга, процессов обучения и памяти. К ноотропным относят различные группы препаратов: производные пирролидона (пиррацетам), производные диафенил пирролидона (Фенотропил), производные диметил-

аминоэтанола (предшественники ацетилхолина), производные пиридоксина, производные и аналоги ГАМК (Пикамилон, Аминалон, Фенибут), препараты гинкго билоба, нейропептиды (Семакс), аминокислоты (Глицин), витаминоподобные вещества (идебенон), полипептиды (Кортексин), корректоры нарушений мозгового кровообращения (ницерголин, винпоцетин, нафтидрофурил, ксантинола никотинат), общетонизирующие средства и адаптогены (янтарная кислота, мелатонин, лецитин, экстракт женьшеня), антиоксиданты (Мексидол) [2].

НП оказывают стимулирующее влияние на метаболические и нейромедиаторные процессы, а также обладают мембраностабилизирующим, антиоксидантным, антигипоксическим, нейропротективным действием [1]. В результате улучшения метаболизма и межнейронной передачи в ЦНС НП улучшают когнитивные процессы: умственную деятельность, внимание, речь, активизируют процессы обучения (ноотропное действие), память, способность к воспроизведению информации и переводу текущей информации в долговременную память (мнемотропное действие), снижают потребность нейронов в кислороде при гипоксии (антигипоксическое действие), а также повышают устойчивость ЦНС к неблагоприятным факторам: гипоксии, интоксикациям и другим экстраемальным воздействиям (церебропротективное и адаптогенное действие). Препараты этой группы усиливают поглощение кислорода нервными клетками, увеличивают резистентность мозга к гипоксии и способствуют переживанию нейронов в условиях нарушенного кровотока.

Место витаминов и минералов в физиологических процессах

В последние годы активно изучается возможность применения витаминов группы В при сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях. А также наблюдается растущий интерес к возможным модулирующим эффектам поливитаминов на настроение и когнитивную деятельность [3]. Витамины – это дополнительная терапия к традиционной используемой основной терапии когнитивных расстройств. Прием НП можно дополнять назначением витаминно-минеральных комплексов (ВМК), которые имеют ту же направленность, но иные механизмы действия, ока-

зываются позитивное влияние на высшие интегративные функции мозга, процессы обучения и консолидацию памяти. Витамины группы В (В₁, В₆, В₁₂) относятся к лекарственным средствам с нейротропным эффектом [4]. В последние годы наблюдается растущий интерес к возможным модулирующим эффектам поливитаминов на настроение и когнитивную деятельность [3, 5, 6]; в случаях пограничного или более тяжелого дефицита поливитамины усиливают когнитивные функции.

Роль витаминов в нормальном функционировании человеческого организма сложно переоценить. Они являются кофакторами множества ферментативных процессов и поддерживают нормальный метаболизм клеток организма. К недостатку тех или иных витаминов могут привести особенности внешней среды, кулинарные пристрастия, заболевания желудочно-кишечного тракта, приводящие к нарушению всасывания витаминов, а также стрессы, повышенная физическая и интеллектуальная нагрузка, недосыпание, алкоголизм и др.

Так, витамин В₁ необходим для окислительного декарбоксилирования кетокислот (пировиноградной и молочной), синтеза ацетилхолина, который участвует в углеводном обмене, и связанных с ним энергетическом, жировом, белковом, водно-солевом обмене, оказывает регулирующее воздействие на трофику и деятельность нервной системы. Витамин В₆ необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервных систем, участвует в синтезе нейромедиаторов. В фосфорилированной форме обеспечивает процессы декарбоксилирования, переаминирования, дезаминирования аминокислот, участвует в синтезе белка, ферментов, гемоглобина, простагландинов, обмене серотонина, катехоламинов, глутаминовой кислоты, ГАМК, гистамина, улучшает использование ненасыщенных жирных кислот, снижает уровень холестерина и липидов в крови, улучшает сократимость миокарда, способствует превращению фолиевой кислоты в ее активную форму. Витамин В₁₂ участвует в строительстве белковых и жировых структур защитного миелинового слоя, производстве метионина. Витамин В₁₂ и метионин (а также витамин С) образуют своего рода рабочую группу, которая «специализируется» в основном на работе мозга и всей нервной системы, участвуя в обмене веществ при выработке моноаминов [2]. При большинстве заболеваний целесообразно применение комплекса витаминов группы В. Комбинированный препарат, в состав которого входит комплекс витаминов В с макро- и микроэлементами, потенцирует их фармакологическое воздействие на нервную систему. В этом случае один витамин имеет патогенетическое действие и вместе с другими витаминами оказывает неспецифическое положительное действие на функциональное состояние структур нервной системы. Витамин С необходим для полного насыщения плазмы и клеток, циркулирующих в периферической крови у взрослых [7].

Такие минералы, как цинк, магний и кальций, по своей природе связаны с функцией мозга, поскольку они участвуют в связи между клетками, в метаболических процессах, а также влияют на структуру и функционирование протеинов. Магний является кофактором более чем 300 ферментов, регулирующих различные функции организма; он играет ведущую роль в энергетическом, пластическом и электролитном обмене, выступает в качестве регулятора клеточного роста, необходим на всех этапах синтеза белка [8, 9]. Значительная часть магния находится внутри клеток, около 80–90% внутриклеточного магния образуется в комплексе с аденозинтрифосфорной кислотой; для выработки аденозинтрифосфорной кислоты необходимо несколько нутриентов, в том числе магний, яблочная кислота и активные формы витамина В [8]. Важная физиологическая роль ионов кальция и магния во многих фер-

ментативных реакциях является признанной во всем мире. Дефицит магния приводит к нервно-мышечной гиперреактивности, функциональному гипопаратиреозу, увеличению содержания К⁺-каналов, проницаемости мембран, в то время как гипермагниемия – к снижению абсолютного содержания нейтрофилов (АСН), освобождению из нервно-мышечных синапсов, снижению постсинаптической возбудимости [10]. Фолиевая кислота и метаболически связанные витамины группы В необходимы для нормального функционирования мозга во всех возрастных группах, что обусловлено их специфической ролью в С1-метаболизме и, в частности, производстве S-аденозилметионина, универсальным донором метильной группы, необходимым для производства нейротрансмиттеров [11]. Имеются данные о том, что материнский статус фолиевой кислоты во время беременности может влиять на развитие нервной системы и поведение потомства.

Основная фармакологическая направленность воздействия витаминных комплексов в сочетании с магнием, фолиевой кислотой – стимулирующее метаболизм действие в ЦНС, регенерационные процессы в нервной ткани. При хроническом дефиците тиамин в пище развивается дистальная сенсорно-моторная полиневропатия, напоминающая алкогольную и диабетическую полиневропатии. Дефицит пиридоксина приводит к возникновению дистальной симметричной, преимущественно сенсорной полиневропатии, проявляющейся ощущением онемения и парестезиями в форме «покалывания иголками». Недостаток кобаламина проявляется в первую очередь пернициозной анемией. У многих больных с дефицитом В₁₂ развивается подострая дегенерация спинного мозга с поражением задних канатиков, а у относительно небольшого числа больных формируется дистальная сенсорная периферическая полиневропатия, характеризующаяся онемением и выпадением сухожильных рефлексов [4]. Дефицитарные состояния, сопровождающиеся повышенной потребностью в витаминах группы В, витамина С и цинка (повышенные физические нагрузки, период длительного нервного перенапряжения и стрессов, неполноценное и несбалансированное питание, в том числе ограничивающие диеты, хронический алкоголизм), являются показаниями к применению препаратов общетерапевтического укрепляющего действия, содержащих комплекс витаминов группы В и С, фолиевой кислоты, магния, цинка и др. Следует помнить, что в ряде случаев имеется повышенная чувствительность (противопоказания) к витаминным комплексам и магниесодержащим препаратам: при гиперкальциемии, гипермагниемии, мочекаменной болезни, гемохроматозе, гипероксалурии, нарушении функции почек, дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, детском возрасте до 15 лет. С осторожностью следует назначать данные препараты при атрофическом гастрите, заболеваниях кишечника, поджелудочной железы, синдроме недостаточности всасывания витамина В₁₂ или врожденном дефиците внутреннего фактора Кастла [8].

Результаты исследований

В ряде проведенных исследований было показано, что низкая концентрация фолиевой кислоты и повышенная концентрация гомоцистеина в крови напрямую связаны со снижением когнитивных функций в общей популяции. Так J.Durga и соавт. (2007 г.) [12] на основании проведенного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования Folic Acid and Carotid Intima-media Thickness (FACIT) дана оценка влияния на когнитивные функции фолиевой кислоты у пожилых лиц за 3-летний период наблюдения. Данное исследование проводилось в период с ноября 1999 по декабрь 2004 г. (Гелдерланд, Нидерланды). В исследовании приняли участие 818 пациентов в возрасте 50–70 лет, которые были рандомизирова-

ны на 2 группы: 1-й группе перорально назначалась фолиевая кислота (800 мкг), 2-й – плацебо, в течение 3 лет. Когнитивные функции, которые снижаются в процессе старения, оценивали при помощи тестов (память, скорость сенсомоторной реакции, скорость комплексной реакции, скорость обработки информации и беглость речи). Также оценивались уровень общего гомоцистеина и плазме крови, концентрация фолиевой кислоты в сыворотке. В ходе 3-летнего исследования было установлено, что изменение когнитивных функций (скорость обработки информации, скорость сенсомоторной реакции) более выражено в группе пациентов, принимавших фолиевую кислоту, по сравнению с плацебо; прием фолиевой кислоты не оказал влияния на скорость сенсомоторной реакции, комплексную скорость реакции и беглость речи. Таким образом, в исследовании показан явный эффект воздействия фолиевой кислоты на некоторые из исследуемых параметров когнитивных функций. Авторы считают [12], что влияние фолиевой кислоты на когнитивные функции в популяциях может быть больше, чем можно было бы ожидать при пониженной концентрации общего гомоцистеина в плазме.

О роли витаминов группы В в поддержании и улучшении когнитивных функций убедительные данные представили A.Scholey и соавт. (2013 г.) [13] и позднее C.McGarel и соавт. (2015 г.) [11]. В обоих исследованиях использована функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ-сканирование) головного мозга. Согласно двойному слепому плацебо-контролируемому рандомизированному сбалансированному перекрестному дизайну исследования 20 участников (средний возраст 29±5,54 года) принимали поливитаминный препарат и плацебо [11]. Через 30 мин после приема препаратов они проходили оценку когнитивных функций, состоящую из 10-минутной батареи тестов на определение познавательной способности, непосредственно до и после него, у участников оценивали настроение по шкале Оценка настроения. Пять дополнительных участников прошли фМРТ-сканирование после лечения во время активирующих заданий на быструю обработку визуальной информации (Rapid Visual Information Processing – RVIP) и время осмотра (Inspection Time – IT). Следует отметить, что результаты недавнего клинического исследования предоставили доказательства, что добавки с фолиевой кислотой и связанных витаминов группы В за 2-летний период наблюдения ведут к снижению рисков глобальной и региональной атрофии головного мозга (по данным МРТ пожилых людей). Поливитаминная терапия препаратом приводит к повышению активации в зонах, связанных с кратковременной памятью для обработки внимания [11].

В исследовании A.Stratone и соавт. (2005 г.) [10] назначался препарат ВМК в течение 30 дней в терапевтических дозах группе подростков с отклонениями в поведении, а также группе беременных женщин (I–III триместр) с жалобами на парестезии, раздражительность, бессонницу. В результате отмечались улучшения клинических признаков, уменьшение жалоб, повышение в плазме крови концентрации ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} , а также положительная динамика электромиограммы и электроэнцефалограммы. Данное исследование подтверждает благотворное влияние поливитаминного препарата в сочетании с микроэлементами. C.Haskell и соавт. (2008 г.) [14] продемонстрировали улучшение когнитивных функций у детей при назначении мультивитаминного комплекса с минералами в течение 12 нед.

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании D.Kennedy и соавт. (2010 г.) [7] проведена сравнительная оценка эффективности препарата в параллельных группах и дана оценка когнитивных функций и настроения на фоне приема высоких доз ВМК. В исследовании приняли участие 244 человека, из которых

были отобраны 215 здоровых мужчин в возрасте 30–55 лет, занятых полный рабочий день; и из них проанализированы согласно протоколу исследования 210 участников. Все исследуемые разделены методом рандомизации на 2 группы: основная группа (n=103), принимавшая ВМК в течение 33 дней в терапевтических дозах, и группа плацебо (n=107). Оценка когнитивных функций и настроения оценивали при помощи Компьютеризированной системы оценки умственной работоспособности (Computerised Mental Performance Assessment System – COMPASS) в модификации D.Kennedy и C.Haskell, шкалы Профиль настроения (Profile of Mood States – POMS), шкалы Восприимчивость стресса (Perceived Stress Scale – PSS) и опросника Общее состояние здоровья (The 12-item General Health Questionnaire – GHQ-12). На фоне применения мультивитаминного комплекса с минералами получено улучшение показателей по всем оцениваемым тестам и шкалам. В рамках исследования имело место выполнение 2 когнитивных задач в формате 60-минутного задания, требующего умственного напряжения. Улучшение показателей получено в отношении 2 задач последовательного вычитания. Таким образом, здоровым испытуемым в общей популяции можно рекомендовать применение ВМК, в частности для повышения уровня стрессоустойчивости, улучшения настроения и когнитивных функций во время напряженной умственной работы.

В последующем D.Kennedy и соавт. (2011 г.) [15] продолжили исследование по оценке эффективности ВМК, в которое приглашали участников, наблюдавшихся ранее [7]. Были отобраны 198 человек, удовлетворяющих требованиям протокола исследования: группа ВМК (n=94) и плацебо (n=104). Все участники, которые проходили оценочные тесты на базе мобильного телефона, включая 2 задания на когнитивную деятельность, а также самостоятельно у себя дома, оценивали параметры субъективного настроения, выносливость и способность концентрироваться при помощи визуальных аналоговых шкал (ВАШ): ВАШ Бонда–Лейдера (Bond–Lader) для оценки настроения и ВАШ по оценке состояния и степени субъективной «бодрости». Также использовались тест-задачи для оценки когнитивных функций: тесты на реакцию выбора с использованием «стрелок-стимулов» и Две картинки назад – на оценку оперативной памяти. Динамика состояния проводилась до и после рабочего дня, перед терапией и на 7, 14, 21 и 28-й день после начала приема препарата или плацебо. Данное исследование стало первой попыткой оценить изменения в настроении и психическом состоянии вследствие приема витаминов и минералов до и после работы. Следует отметить, что «физическая выносливость» оценивалась значительно выше, независимо от времени оценки (утро или вечер). В ранее проведенных исследованиях [16, 17] также было отмечено улучшение настроения и психического состояния у здоровых добровольцев после 4-недельного приема того же поливитаминного минерального комплекса, что и в данном исследовании. Схожие результаты получены в группе здоровых женщин, которые получали более широкий спектр витаминов и минералов на протяжении 9 нед, где было продемонстрировано снижение уровня гомоцистеина в крови [14]. Таким образом, на фоне приема ВМК повышаются умственная и физическая выносливость, способность концентрировать внимание.

С целью оценки влияния ВМК на уровень стресса L.Schlebusch и соавт. (2000 г.) [17] проведено многоцентровое плацебо-контролируемое двойное слепое исследование с участием 300 пациентов-южноафриканцев. Обследуемых с высоким уровнем стресса набирали из двух центров (Дурбан и Йоханнесбург), при этом каждое исследование включало одинаковое число пациентов (n=150), которые были отобраны из 1 тыс. обследованных с высоким уровнем стресса. Методом рандомизации испытуемых разде-

лили на 2 группы: основную (n=151), получавшую ВМК, и группу плацебо (n=149). Анализ подгрупп по возрасту (18–44 и 45–65 лет), полу и этнической принадлежности не выявил каких-либо различий по влиянию на общий результат исследования. Статистически значимых различий между 2 группами по демографическим показателям и уровнем стресса (в баллах) не было. Длительность исследования составила 30 дней. В 1-й день пациентам проводилось углубленное обследование, включая биографические данные, и 4 психологических теста; на 30-е сутки или не позднее 7 дней после последнего планового приема препарата, проводилась сравнительная оценка до и после проводимого лечения. Оценку безопасности препарата проводили путем регистрации нежелательных явлений. В обеих группах после лечения отмечено улучшение психометрических показателей, статистически значимое в основной группе. Таким образом, авторы сделали вывод о том, что ВМК хорошо переносится и может быть рекомендован лицам, постоянно испытывающим стресс, с целью коррекции сопутствующих ему состояний.

В двойном слепом рандомизированном исследовании D.Carroll и соавт. (2000 г.) [16] дали оценку воздействия поливитаминов и минеральных добавок на психологическое благополучие человека. В исследовании приняли участие 80 здоровых мужчин-добровольцев из Университета Бирмингем в возрасте 18–42 лет. Одна группа принимала препарат ВМК (по 1 таблетке в день), другая – плацебо. Длительность исследования составила 28 дней. Динамика состояния оценивалась в 1-й день (до лечения), в 28-й день (после лечения), после 28 дней лечения (прием по 1 таблетке в день). Использовались: опросник Общее состояние здоровья (General Health Questionnaire-28 – GHQ-28), Госпитальная шкала тревожности и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS), шкала Восприимчивость стресса (Perceived Stress Scale – PSS), также концентрация цинка в плазме крови. После лечения отмечалось снижение уровня тревожности и субъективного стресса у лиц, принимавших препарат, в сравнении с принимавшими плацебо. На фоне терапии ВМК участники сообщали об относительно менее ощущаемом стрессе и оценивали себя как «менее устающих и способных лучше сосредоточиться», получены статистически достоверные показатели снижения уровня тревожности. Таким образом, настоящие результаты показывают, что препараты ВМК достоверно снижают тревожность и ощущаемый стресс.

J.Rucklidge и соавт. (2012 г.) [18] провели сравнительное исследование о влиянии формулы препарата ВМК, содержащего микроэлементы, витамины, минералы, и «контрольного препарата» в зависимости от дозировки с целью оценки их влияния на эмоции, настроение и стресс на фоне посттравматического расстройства, связанного с землетрясением 6,3 балла в Крайстчерче (Новая Зеландия), произошедшим 22 февраля 2011 г. Формула «контрольного препарата» отличалась от ВМК разным процентным содержанием витаминов группы В, наличием в составе витаминов А, D и такими микроэлементами, как йод, фосфор, железо, селен и др. Под наблюдением находился 91 взрослый испытуемый с жалобами на повышенную тревожность или развившееся постстрессовое (тревожное) состояние в течение 2–3 мес после землетрясения. Все вошедшие в исследование пациенты были рандомизированы на 3 группы: 1-я группа (n=30) получала по 1 таблетке ВМК в день, 2-я группа (n=31) – по 4 таблетки «контрольного препарата» в день и 3-я группа (n=30) – по 8 таблеток «контрольного препарата» в день в течение 28 дней. Контроль проводился еженедельно через онлайн-анкеты и затем через 1 мес после проведенного исследования. В нерандомизированной контрольной группе (n=25) обследуемые заполняли вопросники в начале исследования и через 4 нед после. Для оценки динамики состояния ис-

пользовались: анкета Демографический статус (Demographic information), шкала Депрессия, тревога и стресс (The Depression Anxiety and Stress Scale DASS-42; Lovibond and Lovibond, 1995) и еще 6 специализированных тестов и шкал, оценивающих состояния тревоги на фоне стресса. Полностью прошли исследование 93,4% участников. В ходе исследования было установлено, что препарат ВМК в сравнении с «контрольным препаратом» обладает лучшим профилем безопасности в отношении нежелательных эффектов; получен сравнимый положительный эффект воздействия на депрессию, тревогу и стресс. У большинства испытуемых за период 4-недельной терапии отмечена положительная динамика показателей в сравнении с группой контроля. Таким образом, данное исследование продемонстрировало обоснованное применение ВМК в период острого стресса после стихийного бедствия.

Заключение

Традиционно для лечения когнитивной недостаточности неврологи назначают НП, а также препараты витаминов, макро- и микроэлементов, обладающие активирующим действием. Для достижения большего эффекта сочетание нескольких препаратов (ноотроп + ВМК) с различными механизмами действия оправдано, так как следует ожидать некую синергию действия. Состав препаратов ВМК оказывает выраженное влияние на сопутствующие изменению когнитивных функций симптомы, такие как астения, повышенная чувствительность к стрессу, изменение эмоционального фона настроения, тревожность. И, как следствие, можно ожидать лучшие результаты от такой комплексной терапии.

Литература/References

1. Ноотропы. http://www.rlsnet.ru/fg_index_id_46.htm. / Nootropy. http://www.rlsnet.ru/fg_index_id_46.htm. [in Russian]
2. Вахнина Н.В., Калимеева Е.Ю. Применение витаминно-минеральных комплексов в составе ноотропной терапии при астенических состояниях и неврологических расстройствах. Мед. совет. 2015; 11: 12–16. / Vakhnina N.V., Kalimeeva E.Yu. Primenenie vitaminno-mineral'nykh kompleksov v sostave nootropnoi terapii pri astenicheskikh sostoianiakh i nevrologicheskikh rasstroistvakh. Med. sovet. 2015; 11: 12–16. [in Russian]
3. Пизова Н.В. Когнитивные нарушения при некоторых распространенных соматических заболеваниях: когнитивный резерв и терапевтические подходы. Consilium Medicum. Неврология и Ревматология (Прил.). 2015; 2: 27–32. / Pizova N.V. Kognitivnye narusheniia pri nekotorykh rasprostranennykh somaticheskikh zabolevaniakh: kognitivnyi rezerv i terapevticheskie podkhody. Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.). 2015; 2: 27–32. [in Russian]
4. Шавловская О.А. Терапия астении и связанных с ней состояний препаратами витаминно-минерального комплекса. Мед. совет. 2015; 17: 55–61. / Shavlovskaya O.A. Terapiia astenii i sviazannykh s nei sostoianii preparatami vitaminno-mineral'nogo kompleksa. Med. sovet. 2015; 17: 55–61. [in Russian]
5. Медведев В.Э. Предпосылки использования витаминных комплексов в адъювантной терапии психических расстройств. Лечащий врач. 2015; 9: 2–7. / Medvedev V.E. Predposylki ispol'zovaniia vitaminnykh kompleksov v ad'iuvantnoi terapii psikhicheskikh rasstroistv. Lechashchii vrach. 2015; 9: 2–7. [in Russian]
6. Пизова Н.В. Когнитивные нарушения при некоторых дисметаболических и дефицитарных состояниях. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 94–100. / Pizova N.V. Kognitivnye narusheniia pri nekotorykh dismetabolicheskikh i defitsitarnykh sostoianiakh. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 94–100. [in Russian]
7. Kennedy DO, Veasey R, Watson A et al. Effects of high-dose B vitamin complex with vitamin C and minerals on subjective mood and performance in healthy males. Psychopharmacology (Berl) 2010; 211 (1): 55–68. DOI: 10.1007/s00213-010-1870-3.
8. Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний. М.: ПротоТип, 2006; с. 223. / Gromova O.A. Magnii i piridoksin: osnovy znaniy. M.: ProtoTip, 2006; s. 223. [in Russian]
9. Акарачкова Е.С., Шавловская О.А., Вершинина С.В. и др. Роль дефицита магния в формировании клинических проявлений стресса у женщин. Проблемы женского здоровья. 2013; 8 (3): 52–9. / Akarachkova E.S., Shavlovskaya O.A., Vershinina S.V. i dr. Rol' defitsita magniia v formirovanii klinicheskikh proiavlenii stressa u zhenshchin. Problemy zhenskogo zdorovia. 2013; 8 (3): 52–9. [in Russian]

10. Stratone A, Stratone C, Chiru R et al. Ionic calcium and magnesium from pharmaceutical product BEROCCA effects on neuromuscular excitability. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2005; 109 (1): 200–5.
11. McGarel C, Pentieva K, Strain JJ et al. Emerging roles for folate and related B-vitamins in brain health across the lifecycle. *Proc Nutr Soc* 2015; 74 (1): 46–55. DOI: 10.1017/S0029665114001554.
12. Durga J, van Boxtel MPJ, Schouten EG et al. Effect of 3 year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet* 2007; 369 (9557): 208–16.
13. Scholey A, Bauer I, Neale C et al. Acute effects of different multivitamin mineral preparations with and without Guarana on mood, cognitive performance and functional brain activation. *Nutr* 2013; 5 (9): 3589–604. DOI: 10.3390/nu5093589.
14. Haskell CF, Scholey AB, Jackson PA et al. Cognitive and mood effects in healthy children during 12 weeks supplementation with multi-vitamin/minerals. *Br J Nutr* 2008; 100: 1086–96.
15. Kennedy DO, Veasey RC, Watson AW. Vitamins and psychological functioning: a mobile phone assessment of the effects of a B vitamin complex, vitamin C and minerals on cognitive performance and subjective mood and energy. *Hum Psychopharmacol* 2011; 26 (4–5): 338–47. DOI: 10.1002/hup.1216.
16. Carroll D, Ring C, Suter M et al. The effects of an oral multivitamin combination with calcium, magnesium, and zinc on psychological well-being in healthy young male volunteers: a double-blind placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 150 (2): 220–5.
17. Schlebusch L, Bosch BA, Polglase G et al. A double-blind, placebo-controlled, double-centre study of the effects of an oral multivitamin-mineral combination on stress. *S Afr Med J* 2000; 90 (12): 1216–23.
18. Rucklidge JJ, Andridge R, Gorman B et al. Shaken but unstirred? Effects of micronutrients on stress and trauma after an earthquake: RCT evidence comparing formulas and doses. *Hum Psychopharmacol* 2012; 27 (5): 440–54. DOI: 10.1002/hup.2246.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Шавловская Ольга Александровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. НИО неврологии НИЦ ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: shavlovskaya@1msmu.ru

Коморбидность и полипрагмазия: фокус на цитопротекцию

В.Н.Шишкова[✉]

ГБУЗ Центр патологии речи и нейрореабилитации. 109240, Россия, Москва, ул. Николаямская, д. 20

В статье рассматривается патогенетическая взаимосвязь развития неврологических осложнений при наиболее распространенных сосудистых заболеваниях, а также дается оценка возможности раннего скрининга данных состояний и медикаментозной профилактики. Подробно обсуждается защитный и терапевтический механизм действия мелдония применительно для данной категории пациентов.

Ключевые слова: коморбидность, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, предиабет, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, инсульт, мелдоний.

[✉]veronika-1306@mail.ru

Для цитирования: Шишкова В.Н. Коморбидность и полипрагмазия: фокус на цитопротекцию. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 73–79.

Comorbidity and polypharmacy: focus on cytoprotection

V.N.Shishkova[✉]

Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation. 109240, Russian Federation, Moscow, ul. Nikoloyamskaia, d. 20

The article discusses the pathogenetic relationship of neurological complications of the most common vascular diseases, as well as an assessment of the possibility of an early screening of the data and state drug prevention. Discussed in detail are the protective and therapeutic mechanism of action meldonium applied for this category of patients.

Key words: comorbidity, cardiovascular disease, diabetes, pre-diabetes, chronic kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease, stroke, meldonium.

[✉]veronika-1306@mail.ru

For citation: Shishkova V.N. Comorbidity and polypharmacy: focus on cytoprotection. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 73–79.

Сердечно-сосудистые (ССЗ) и цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), представленные в официальной международной статистике как болезни системы кровообращения, являются ведущими причинами смертности населения практически во всех странах мира. В частности, в Российской Федерации на их долю в числе умерших от всех причин приходится более 55% смертей, как среди мужчин, так и среди женщин [1].

Единство патофизиологических процессов, приводящих к развитию и прогрессированию ССЗ и ЦВЗ, подтверждается едиными для них факторами риска, такими как артериальная гипертензия (АГ), атерогенная дислипидемия, гипергликемия и сахарный диабет (СД), ожирение, особенно абдоминальный тип, метаболический синдром, инсулинорезистентность, хроническая болезнь почек (ХБП), а также курение и гиподинамия.

Как видно из представленных составляющих факторов риска, многие из них уже являются самостоятельными заболеваниями, приводящими к развитию или ухудшению прогноза сосуществующих с ними болезней у человека. Такая клиническая картина взаимодействия нескольких патологий у одного больного хорошо известна всем врачам, поскольку редко в настоящее время, особенно среди пациентов среднего и пожилого возраста, можно встретить только одну патологию. Термин «коморбидность» (лат. со – вместе, morbus – болезнь) предложил в 1970 г. A.Feinstein – врач, исследователь и эпидемиолог, оказавший значительное влияние на технику проведения клинических исследований, особенно в области клинической эпидемиологии. Он вкладывал в этот термин представление о наличии дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно, помимо текущего заболевания и всегда отличается от него [2]. Однако принципиальное уточнение термину «коморбидность» дали Н.Крамер и М.Аккер, определив ее как сочетание у одного больного нескольких, именно хронических, заболеваний. Они же предложили первую классификацию коморбидности [3, 4]. Согласно их данным, факторами, влияющими на развитие коморбидности, могут являться хроническая инфекция, воспаления, инволютивные и системные метаболические изменения, ятрогения, социальный статус, экологическая обстановка и генетическая предрасположенность [5].

Согласно современным данным, число больных с пятью и более коморбидными заболеваниями увеличилось с 42% в 1988–1994 гг. до 58% – в 2003–2008 гг. [6, 7]. Среди существующих сегодня систем оценки коморбидности наиболее распространен индекс Чарлсона, предложенный для оценки отдаленного прогноза больных в 1987 г. Данный индекс представляет собой балльную систему оценки (от 0 до 40) наличия определенных сопутствующих заболеваний и используется для прогноза летальности [8]. При его расчете суммируются баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляется 1 балл на каждые 10 лет жизни, при превышении пациентом 40-летнего возраста (40–49 лет – 1 балл, 50–59 лет – 2 балла и т.д.); табл. 1, 2. Рассмотрим, какие варианты коморбидности встречаются чаще всего.

Частые варианты коморбидности в клинической практике терапевта

АГ – одна из актуальнейших проблем современной терапии, кардиологии и неврологии. Распространенность АГ в европейских странах, в том числе и РФ, находится в диапазоне 30–45% от общей популяции, с резким возрастанием по мере старения населения. АГ часто сопровождается и является признанным ведущим фактором риска (ФР) развития ССЗ, таких как инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), а также ЦВЗ: хроническая ишемия головного мозга, гипертоническая энцефалопатия, ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака; почечных заболеваний: хроническая болезнь почек и терминальная почечная недостаточность. АГ является самым частым компонентом коморбидности в практике любого врача, присутствуя в 90% случаев всех возможных сочетаний заболеваний в терапевтической практике [9]. Наиболее распространенный вариант коморбидности – АГ с атеросклерозом или дислипидемией. Атеросклероз – заболевание, поражающее артерии эластического типа, такие как аорта, подвздошные сосуды, а также крупные и средние артерии мышечного типа (коронарные, сонные, внутримозговые, артерии нижних конечностей). Атеросклероз проявляется уплотнением сосудистой стенки и образованием атеросклеротических бляшек. Это

Баллы*	Болезни
1	ИМ
	Застойная сердечная недостаточность
	Болезнь периферических артерий
	ЦВЗ
	Деменция
	Хроническое заболевание легких
	Болезнь соединительной ткани
	Язвенная болезнь
	Легкое поражение печени
	СД без осложнений
2	Гемиплегия
	Умеренная или тяжелая болезнь почек
	Диабет с поражением органов
	Злокачественная опухоль без метастазов
	Лейкемия
	Лимфомы
3	Умеренное или тяжелое поражение печени
6	Метастазирующие злокачественные опухоли
	СПИД (болезнь, а не только вирус)

*Дополнительно добавляется 1 балл на каждые 10 лет жизни, при превышении пациентом 40-летнего возраста (40–49 лет – 1 балл, 50–59 – 2 балла и т.д.).

Сумма баллов	10-летняя выживаемость, %
1	99
2	96
3	90
4	77
5	53
6	21

динамичный процесс, для которого характерно как прогрессирование, так и обратное развитие изменений в стенке артерии. Однако со временем атеросклероз прогрессирует, приводя, в конечном итоге, к клиническим проявлениям заболевания. Основным осложнением атеросклероза коронарных артерий является ИБС, которая клинически проявляется стенокардией, ИМ и кардиосклерозом, ведущим к прогрессирующей сердечной недостаточности. Поражение магистральных артерий головного мозга проявляется симптомами его хронической ишемии с последующим развитием атеросклеротической энцефалопатии и инсульта. Атеросклероз артерий нижних конечностей сопровождается клинической картиной перемежающейся хромоты. При отсутствии соответствующего лечения заболевание прогрессирует и может закончиться развитием гангрены нижних конечностей [8, 9].

ХБП – наднелогическое понятие, объединяющее всех пациентов с сохраняющимися в течение 3 мес и более признаками повреждения почек и/или их функции. Концепция ХБП была сформулирована в 2002 г. экспертами Национального почечного фонда США и к настоящему времени получила признание международного медицинского сообщества, а в 2007 г. была введена в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра и заменила устаревший термин «хроническая почечная недостаточность» [10]. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в процессе формирования ХБП рассматривается в качестве маркера неблагоприятного прогноза распространенных в популяции заболеваний, и прежде всего ССЗ,

что соответствует утвердившейся в настоящее время концепции 5 типов кардиоренальных взаимоотношений [11–13]. По данным разных популяционных регистров и исследований, распространенность почечной патологии составляет 10–13%, достигая в группах риска 20%.

ССЗ и ХБП имеют общие «традиционные» факторы риска (ожирение, дислипидемия, метаболический синдром, СД и др.), при этом рост численности популяции больных с почечными нарушениями в настоящее время происходит в основном за счет вторичного повреждения почек в рамках ССЗ: АГ, атеросклероза, ИБС, ХСН и фибрилляции предсердий [14].

Внедрение в реальную клиническую практику ключевых подходов к диагностике ХБП, основанных на определении СКФ, имело важные клинические и эпидемиологические последствия: за последние 10 лет значительно повысилась осведомленность и настороженность врачей разных специальностей (в первую очередь терапевтов, кардиологов и эндокринологов) в отношении одномоментного развития почечных и ССЗ [15]. В многочисленных крупномасштабных международных исследованиях была подтверждена высокая распространенность ХБП, сравнимая с распространенностью СД и ИБС, а результаты консорциума по изучению прогноза ХБП доказали несомненную и самостоятельную ассоциацию расчетной СКФ и альбуминурии с общей и сердечно-сосудистой смертностью, прогрессированием ХБП до стадии терминальной почечной недостаточности и риском развития острого почечного повреждения [12]. Важнейшим положением, определяющим тактику ведения больных с ССЗ и ХБП, является признание ХБП независимым ФР развития ССЗ и эквивалентом ИБС по риску осложнений [16].

Следующим заболеванием, входящим в самые частые коморбидные ассоциации, является СД. Действительно, сегодня СД приобрел максимальную распространенность в популяции: к 2030 г., по данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире предполагается увеличение числа больных с данной патологией до 552 млн человек, при этом более 90% из них будут больные СД типа 2 (СД 2) [17]. Согласно данным, озвученным на съезде Международной федерации диабета, в РФ в 2011 г. число пациентов с СД 2 достигло 12,5 млн, что составляет почти 10% популяции. На сегодняшний день СД 2 рассматривают как эквивалент присутствия у пациента клинически выраженного ССЗ. Собственно сами ССЗ встречаются у пациентов с СД 2 в 2–5 раз чаще, чем у лиц без СД. При этом высок риск развития таких состояний, как ИБС, ИМ, АГ, инсульт. В структуре коморбидности у пациентов с СД присутствуют: 80% – АГ, 70% – атеросклероз, 50–75% – диастолическая дисфункция миокарда, 12–22% – ХСН. Смертность от ИМ среди больных СД в 1,5–2 раза выше, чем среди людей, не страдающих этим заболеванием, как в острой стадии ИМ, так и при продолжительном наблюдении. Внезапная сердечная смертность у пациентов с СД 2 среди всей кардиоваскулярной летальности составляет 50%, центральное место в этом занимает аритмогенный характер СД [18]. Дополнительной проблемой при СД является проблема компенсации уровня сахара в крови, которая связана с риском возникновения резких гипогликемий (снижение уровня глюкозы в крови ниже нормальных значений). Известно, что индекс гипогликемий нарастает с длительностью СД более 6 лет, при этом у пациентов выраженные гипогликемии ассоциированы с высоким риском внезапной сердечно-сосудистой смерти, развитием ИМ, инсульта, а также деменции [19].

Согласно современным представлениям, нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) и нарушенная гликемия натощак (НГН) являются состояниями, способными прогрессировать с исходом в СД 2. В 1990-е годы эксперты ВОЗ предложили использовать новый термин «предиа-

бет», который объединил НТГ и НГН. Сегодня в мире около 314 млн человек имеют предиабет, через 20 лет их число увеличится в 1,5 раза и составит около 500 млн человек, именно они пополняют многомиллионную армию больных СД 2 уже в ближайшем будущем [17]. Установлено, что частота развития СД у пациентов с НТГ и НГН примерно одинаковая. Поскольку НТГ более распространенное состояние в популяциях, чем НГН, то с этим состоянием связано большее число новых случаев СД. По данным эпидемиологических исследований, в группе пациентов с предиабетом переход в СД 2 зависит от возраста, расовой принадлежности, степени ожирения и в среднем составляет 5% в год (от 3,6 до 8,7%). При 5-летнем наблюдении за такими пациентами СД 2 разовьется у 35–40%, а при сочетании НТГ и НГТ – у 65% пациентов [19]. Также известно, что СД 2 и гипергликемия без СД (предиабет) являются независимыми факторами риска быстрого развития системного атеросклероза с поражением сосудов различных локализаций, в том числе мозговых. Поэтому изучению особенностей течения предиабета, его ранней диагностики и возможностей первичной и вторичной профилактики придается большое значение. Врачу любой специальности, но особенно терапевту рекомендуется выявлять факторы риска развития СД 2 (рис. 1) и проводить скрининг (табл. 3), поскольку рано выявленный предиабет и правильно принятые профилактические меры могут, в итоге, изменить судьбу пациента.

Как видно из табл. 3, главным фактором риска развития СД 2 является наличие избыточной массы тела, особенно, при отложении жира в абдоминальной области, характерное для развития метаболического синдрома (МС). Таким образом, вариантом раннего скрининга на коморбидность будет выявление МС [20]. Клиническая значимость нарушений и заболеваний, объединенных в рамки синдрома, заключается в том, что их сочетание в значительной степени ускоряет развитие и прогрессирование заболеваний, связанных с атеросклерозом, – СД 2, ИБС, инсульт, ИМ, ХСН, которые имеют не только медицинское, но и социальное значение в современном обществе.

Конечно же, без упоминания о хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) наш обзор не будет полным. За последние 20 лет заболеваемость ХОБЛ переместилась с 12-го места на 5-е, а смертность по причине ХОБЛ – с 6-го места на 2-е [21]. В настоящее время ХОБЛ рассматривают как системное заболевание с множественными внелегочными эффектами, которые в ряде случаев и определяют прогноз для пациентов. Диагностика и оценка степени тяжести ХОБЛ проводятся по выраженности бронхиальной обструкции, однако вместе с тем большое значение в прогнозе течения заболевания имеют взаимосвязи нарушений функции внешнего дыхания и физической работоспособности, состояния сердечно-сосудистой системы, метаболического статуса, интенсивности нейрогуморальной и провоспалительной активации. Хроническая гипоксия, развивающаяся при ХОБЛ, как стрессовый фактор утяжеляет течение всех сопутствующих заболеваний. На фоне гипоксии активируется синтез тромбосана A_2 , что в сочетании с повышением показателей гематокрита у больных ХОБЛ вызывает микроциркуляторные нарушения в миокарде, способствует развитию коронароспазма, дистрофии миокарда, сердечной недостаточности. Разнообразные нарушения ритма при сочетании ХОБЛ с ИБС или АГ имеют ме-

Рис. 1. Факторы риска развития СД 2.

- Возраст – 45 лет и старше
- Избыточная масса тела и ожирение (ИМТ ≥ 25 кг/м²)
- Семейный анамнез СД (родители и сibsы с СД 2)
- Привычно низкая физическая активность
- Нарушенная гликемия натощак или нарушенная толерантность к глюкозе в анамнезе
- Гестационный СД или рождение крупного плода в анамнезе
- АГ (артериальное давление – 140/190 мм рт. ст. и более или медикаментозная антигипертензивная терапия)
- Холестерин: липопротеиды высокой плотности $\leq 0,9$ ммоль/л и/или триглицериды $\geq 2,82$ ммоль/л
- Синдром поликистозных яичников
- Наличие ССЗ

сто более чем у 90% пациентов [22]. Помимо ИБС и АГ частыми коморбидными сочетаниями, на фоне которых манифестирует ХОБЛ, являются МС, СД 2 и ХСН.

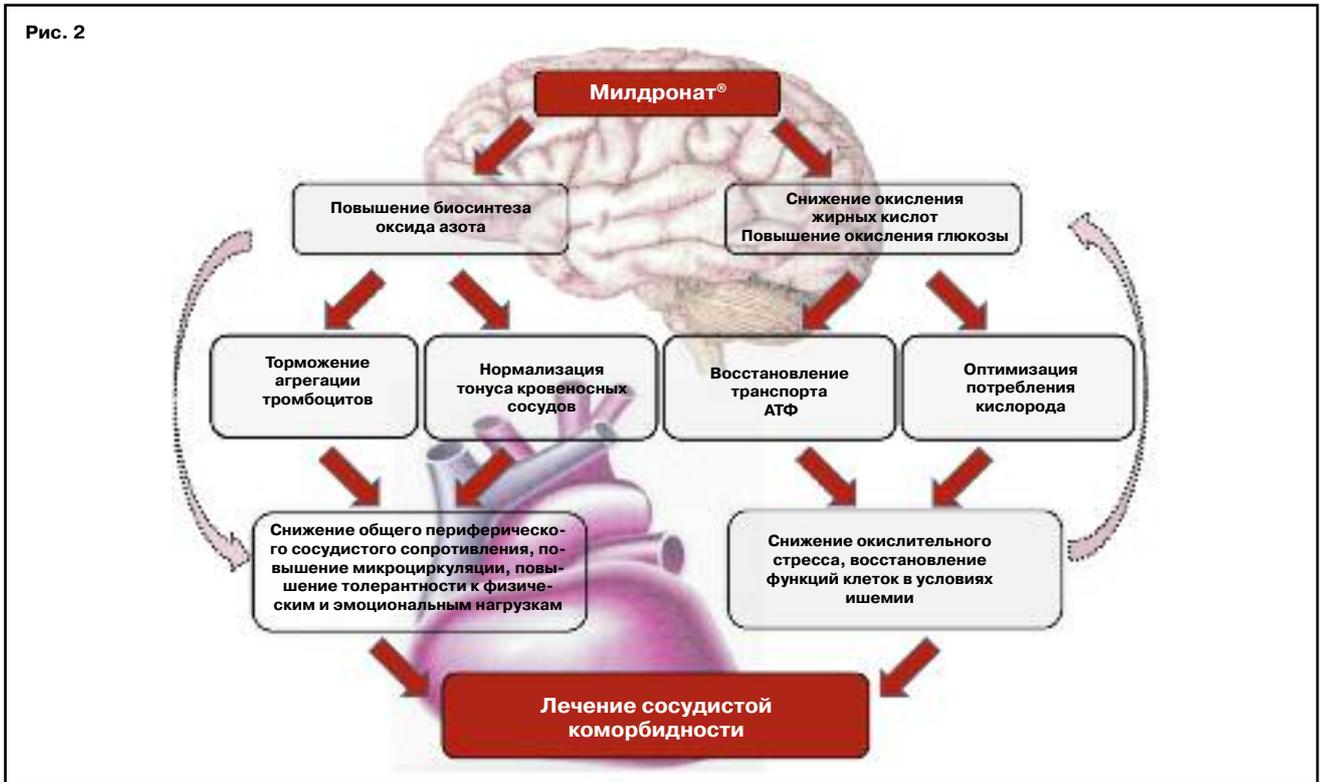
Универсальный механизм повреждения при сосудистой коморбидности

Ишемическое повреждение является гетерогенным состоянием, но запускает его всегда критическое снижение тканевого кровотока, инициирующее каскад биохимических и молекулярных реакций, участвующих в формировании зоны ишемии. Неконтролируемое образование свободных радикалов (СР) является ключевым механизмом повреждения клеток и тканей при всех патологических процессах, вызванных тканевой ишемией и ведущих к апоптозу [23, 24]. Возникновение или прогрессирование ИБС и ЦВЗ всегда сопровождается дисбалансом свободно-радикальных процессов за счет увеличения активности повреждающего клетки и ткани перекисного окисления липидов (ПОЛ) [24].

Известно, что органы и ткани в разной степени подвержены действию СР и демонстрируют различную устойчивость в процессе реализации окислительного стресса. По мнению ряда исследователей, это связано с разным уровнем экспрессии антиоксидантных ферментов и особенностями метаболизма разных тканей. Особенности метаболизма различных типов клеток связаны с устойчивостью к окислительному стрессу через внутриклеточный окислительно-восстановительный потенциал (редокс-потенциал), который является производным всех биохимических реакций клетки и вычисляется через отношение концентрации восстановленного глутатиона к концентрации окисленного глутатиона [24, 25]. Наиболее чувствительными к изменению редокс-потенциала являются нейроны головного мозга, максимальная редокс-устойчивость наблюдается в клетках кожи. Именно поэтому окислительный стресс является причиной или важным компонентом многих патологических состояний, развивающихся в центральной нервной системе, таких как черепно-мозговая травма, нейродегенеративные заболевания, ишемическое повреждение мозга, а также является одной из составляющих процесса старения [25].

Таблица 3. Скрининговые тесты: глюкоза плазмы натощак или пероральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы

Возраст начала скрининга	Группы, в которых проводится скрининг	Частота обследования
Любой возраст	Пациенты с индексом массы тела (ИМТ) более 25 кг/м ² + 1 из ФР	При нормальном результате – 1 раз в 3 года
		Лица с предиабетом – 1 раз в год
Более 45 лет	Пациенты с нормальной массой тела в отсутствие ФР	При нормальном результате – 1 раз в 3 года



Было показано, что основную опасность для нервных клеток при ишемическом поражении головного мозга представляет образование реактивных форм кислорода, накапливающихся в промежуточных звеньях дыхательной цепи [24, 25]. Нарушение метаболических процессов приводит к изменению проницаемости мембран и накоплению кальция внутри нейронов. Одновременно запускается реакция свободнорадикального окисления белков, нуклеиновых кислот и липидов. Активация процессов ПОЛ, истощение эндогенных антиоксидантов и нарушение регуляторных механизмов антирадикальной защиты рассматриваются как ключевые звенья повреждения нейронов. При ишемических и гипоксических поражениях мозга происходят комплексные функционально-метаболические нарушения, в которых ведущую роль играет снижение уровня аденозинтрифосфата (АТФ) и креатинфосфата – универсальных источников энергии для всех биохимических процессов, протекающих в живых организмах. Изменение функций дыхательной цепи митохондрий приводит к нарушению процесса окислительного фосфорилирования. Одновременно активируются компенсаторные метаболические потоки, главным образом, сукцинатаксидазный путь окисления. Параллельно происходит активация гликолиза, который является альтернативным окислительному фосфорилированию компенсаторным процессом. Однако гликолиз удовлетворяет потребности обмена клеток лишь на 1/3. Наряду с угнетением синтеза АТФ при ишемии нарушаются его транспорт и утилизации. Энергодефицит является причиной подавления синтетических восстановительных процессов [25, 26].

Другим фактором, имеющим особое значение при ишемии и вторичной церебральной гипоксии, являются продукты свободнорадикальных реакций. Источником генерации радикальных частиц служат либо митохондриальные ферменты, либо НАД-Н-оксидаза наружной митохондриальной мембраны, не связанная с дыхательной цепью. Под воздействием окислительного стресса резко возрастает проницаемость мембранных структур митохондрий, саркоплазматического ретикулума и лизосом путем изменения свойств липидов. Вследствие энергодефицита



снижается активность ферментов антиоксидантной защиты: супероксиддисмутазы, связанной с восстановлением кислорода до перекиси водорода, каталазы (восстановление перекиси водорода до воды) и глутатионпероксидазы (нерадикальное разложение перекиси водорода и органических перекисей). Одновременно уменьшается количество практически всех водо- и жирорастворимых антиоксидантов. Нейрональные структуры наиболее уязвимы в условиях гиперпродукции СР, так как поступление антиоксидантных факторов в условиях ишемии из кровеносного русла в головной мозг значительно снижено, а содержание фосфолипидов – главного субстрата ПОЛ, активирующегося при ишемии, самое высокое во всем организме [26, 27].

Таким образом, ишемия инициирует каскад биохимических реакций, лежащих в основе тканевого повреждения: гипоксию клеток, окислительный стресс, энергетический дефицит, нарушения реологических свойств крови, изменение сосудистого тонуса, эндотелиальную дисфункцию.

Основные механизмы ишемическо-гипоксического повреждения клеток требуют своевременной коррекции возникающих нарушений, т.е. являются обоснованием для комплексной терапии, включающей препараты: антигипоксанты, антиоксиданты, энергокорректоры, вазодилаторы и цитопротекторы. Таким образом, формируется полипрагмазия. А можно ли избежать назначения чрезмерного количества препаратов?

Универсальный препарат для терапии

Несомненным достижением отечественной фармацевтической науки, к которой, безусловно, можно отнести период существования СССР, является создание в Латвийском институте органического синтеза препарата мельдоний (Милдронат®), обладающего комплексным действием, его механизм связан с влиянием на базисные звенья патогенеза ишемического повреждения клеток и тканей. На сегодняшний день, препарат Милдронат® (Гриндекс, Латвия) нашел широкое применение в клинической практике, особенно у коморбидных пациентов.

Милдронат® относится к классу парциальных ингибиторов окисления жирных кислот и является конкурентным ингибитором γ -бутиробетаингидроксилазы – фермента, превращающего эндогенный γ -бутиробетаин в карнитин. Карнитин в организме человека обеспечивает транспорт длинноцепочных свободных жирных кислот (СЖК) через мембраны митохондрий к месту их окисления в митохондриальном матриксе. Снижение его концентрации в организме тормозит проникновение длинноцепочных жирных кислот в митохондрии [28]. Поэтому при применении Милдроната интенсивность β -окисления СЖК существенно снижается. Следует отметить, что окисление СЖК является наиболее кислородозатратным способом производства энергии, который в полной мере осуществим лишь при отсутствии ишемии и гипоксии. Однако при нарушениях кровообращения или перегрузках организма поступление кислорода в органы и ткани не соответствует его потреблению, что приводит к развитию ишемических повреждений, и в клетках накапливаются активированные формы СЖК, которые катализируют захват СЖК и блокируют альтернативный путь производства энергии за счет окисления глюкозы и других субстратов. В этой ситуации необходимо снизить интенсивность мобилизации СЖК из жировой ткани, ограничить поступления СЖК в митохондрии и активизировать аэробный гликолиз, так как последний позволяет клеткам экономнее использовать кислород для производства энергии. Снижение концентрации карнитина является эндогенным сигналом, включающим адаптационный в отношении ишемии механизм – активацию и экспрессию вовлеченных в аэробный гликолиз клеточных рецепторов, транспортных систем и ферментов. Этот механизм лежит в основе широко известного феномена preconditionирования, заключающегося в том, что короткие эпизоды ишемии тренируют миокард и адаптирует его к ишемии, в том числе предупреждая развитие ИМ. Таким образом, индуцированное Милдронатом снижение концентрации карнитина способствует более экономному потреблению кислорода в ишемизированных тканях за счет активации аэробного гликолиза, а также предупреждает накопление в клетках цитотоксичных промежуточных продуктов β -окисления. Подобно тому, что происходит на молекулярном уровне при preconditionировании или физических тренировках, в результате воздействия Милдроната ишемический миокард переключается на преимущественное потребление глюкозы, что является менее кислородозатратным способом производства энергии и способствует выживанию клеток при ишемии.

Механизм действия Милдроната определяет многообразие его фармакологических эффектов: повышение работоспособности, уменьшение симптомов психического и физического перенапряжения, активация тканевого и гуморального иммунитета, кардиопротекторное действие. В случае острого ишемического повреждения миокарда мельдоний замедляет образование некротической зоны, укорачивает реабилитационный период. При сердечной недостаточности повышает сократимость миокарда, увеличивает толерантность к физической нагрузке, снижает частоту приступов стенокардии. При острых и хронических ишемических нарушениях мозгового кровообра-

ния улучшает циркуляцию крови в очаге ишемии, способствует перераспределению крови в пользу ишемизированного участка. Эффективен в случае васкулярной и дистрофической патологии сосудов глазного дна. Характерно также тонизирующее действие на центральную нервную систему, устранение функциональных нарушений соматической и вегетативной нервных систем у больных хроническим алкоголизмом при синдроме абстиненции [28–35].

Однако при исследовании фармакологических свойств Милдроната было выявлено, что ряд физиологических эффектов этого препарата не может быть объяснен его корригирующим действием на вышеизложенный энергетический метаболизм, а существуют альтернативные, некарнитиновые механизмы его влияния. К числу таковых относится и его благотворное влияние на нервную систему, поскольку нейроны не утилизируют СЖК для производства энергии. За последние годы был опубликован целый ряд экспериментальных и клинических исследований, которые в существенной степени дополнили наши представления о механизмах влияния Милдроната на центральную и периферическую нервную систему и возможностях его клинического применения [29–35]. Несомненно, наибольшее количество исследований и публикаций посвящено эффектам и результатам лечения Милдронатом ишемических поражений мозга, которые объясняют комплексное действие Милдроната на ряд патогенетических факторов, вызывающих повреждение нейронов при ишемии. Можно выделить два основных пути влияния Милдроната на нервную систему, которые реализуются несколькими параллельными механизмами (рис. 2). Изложенные механизмы лежат в основе нейропротективных или защитных, а также нейромодулирующих или восстановительных эффектов Милдроната при разных патологических состояниях, как в центральной, так и периферической нервной системе. Сегодня получены данные об эффективном применении Милдроната у больных, перенесших инсульт, травмы головного мозга и страдающих хронической ишемией мозга. У этих пациентов Милдронат® улучшает двигательные функции, а также положительно влияет на память и другие нейропсихологические и когнитивные функции.

Также был отмечен положительный лечебный эффект Милдроната при периферической диабетической невропатии. Милдронат® можно использовать в дополнительной терапии лечения эпилепсии, психосоматических заболеваний и алкоголизма. Наблюдается тенденция к повышению клинической эффективности при применении препарата в дозах до 1 г/сут. Согласно современным представлениям [23–27], при решении вопроса о защите организма от гипоксии на первый план выступает проблема коррекции функции митохондрий и устранения или предупреждения нарушений аэробного энергетического обмена. Возможности Милдроната можно сопоставить с целым рядом представителей класса метаболических цитопротекторов:

1. Антигипоксикант – способствует улучшению утилизации организмом кислорода и снижению потребности в нем органов и тканей, суммарно повышая устойчивость к гипоксии.
2. Антиоксидант – уменьшает интенсивность ПОЛ и повышает активность эндогенных антиоксидантов, нивелируя последствия окислительного стресса.
3. Цитопротектор – перестраивает энергетический метаболизм, повышая его эффективность; уменьшает образование свободных радикалов, блокируя окисление жирных кислот.
4. Вазокорректор – стимулирует выработку оксида азота, уменьшение интенсивности его свободнорадикальной инактивации, нормализацию дисфункции эндотелия.

5. Энергокорректор – увеличивает интенсивность процессов окисления глюкозы, увеличивая энергетический потенциал клетки.

6. Комплексное действие – объединяет все вышеперечисленные эффекты.

Таким образом, системное метаболическое и антиишемическое действие Милдроната, в результате которого улучшается кровоснабжение мозга и предотвращается влияние факторов риска заболеваний сердечно-сосудистой и нервной системы, делает возможным использование данного препарата вместо нескольких других, выполняющих лишь часть его функций (рис. 3).

Применение и дозы

Учитывая патогенез повреждений головного мозга при ЦВЗ и необходимость практически постоянной коррекции ишемическо-гипоксических клеточных нарушений, рекомендуется проведение регулярных поддерживающих курсов препаратом Милдронат®. Для лечения ЦВЗ (на фоне атеросклероза сосудов головного мозга и/или АГ) в стадии декомпенсации Милдронат® назначают по 0,5–1,0 г (5–10 мл) внутривенно ежедневно в течение 10 дней, далее переходят на пероральный прием по 0,5 г 2 раза в сутки в течение 4–6 нед, возможен и более длительный прием, до года. Для курсовой профилактики прогрессирования ЦВЗ (фаза компенсации) препарат рекомендуется вводить по 0,5 г (5 мл препарата Милдронат®) внутримышечно или внутривенно 1 раз в день в течение 10 дней, затем по 0,5–1,0 г внутрь. Общий курс лечения 4–6 нед. Можно изначально использовать для курсовой профилактики таблетированную форму по 0,5 г дважды в день в течение не менее 4–6 нед.

Литература/References

1. Заболеваемость населения России в 2007 году. Статистические материалы. М., 2008. / Zabolavaemost' naseleniia Rossii v 2007 godu. Statisticheskie materialy. M., 2008. [in Russian]
2. Feinstein AR. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Disease* 1970; 23 (7): 455–68.
3. Kraemer HC. Statistical issues in assessing comorbidity. *Stat Med* 1995; 14: 721–3.
4. Van den Akker M, Buntinx F, Roos S, Knottnerus JA. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of the literature. *Eur J Gen Pract* 1996; 2 (2): 65–70.
5. Fortin M, Lapointe L, Hudon C et al. Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes* 2004; 20 (2): 51.
6. Boyd C.M. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for performance. *JAMA* 2005; 294 (6): 716–24.
7. Caughey GE, Vitry AI, Cibert AL. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia. *BMC Public Health* 2008; 8: 221.
8. Charlson ME, Pompei P, Ales HL. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40: 373–83.
9. Кухарчук В.В. Артериальная гипертония, нарушения липидного обмена и атеросклероз. В кн.: Руководство по артериальной гипертонии. Под ред. Е.И.Чазова, И.Е.Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005; с. 289–99. / Kukharchuk V.V. Arterial'naia gipertoniia, narusheniia lipidnogo obmena i ateroskleroz. V kn.: Rukovodstvo po arterial'noi gipertonii. Pod red. E.I.Chazova, I.E.Chazovoi. M.: Media Medika, 2005; s. 289–99. [in Russian]
10. Go AS, Chertow GM, Fan D. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296–305.
11. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Кардиоренальный синдром (почечный фактор и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний). *Клин. фармакология и терапия*. 2002; 11 (3): 16–8. / Moiseev V.S., Kobalava Zh.D. Kardiorenal'nyi sindrom (pochechnyi faktor i povyshenie riska serdechno-sosudistykh zabolovaniy). *Klin. farmakologiya i terapiia*. 2002; 11 (3): 16–8. [in Russian]
12. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Терапевт. арх.* 2004; 6: 39–46. / Mukhin N.A., Moiseev V.S., Kobalava Zh.D. Kardiorenal'nye vzaimodeistviia: klinicheskoe znachenie i rol' v patogeneze zabolovaniy serdechno-sosudistoi sistemy i pochek. *Terapevt. arkh.* 2004; 6: 39–46. [in Russian]
13. Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза. *Терапевт. арх.* 2007; 6: 5–10. / Muk-

- hin N.A. Snizhenie skorosti klubochkovoi fil'tratsii – obshchepopulatsionnyi marker neblagopriiatnogo prognoza. *Terapevt. arkh.* 2007; 6: 5–10. [in Russian]
14. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003; 42: 1050–65.
 15. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Рос. кардиол. журн.* 2014, 8 (112): 7–37. / Serdechno-sosudisty risk i khronicheskaia bolez'n' pochek: strategii kardio-nefroproteksii. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2014, 8 (112): 7–37. [in Russian]
 16. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375 (9731): 2073–81.
 17. International Diabetes Federation, *Diabetes Atlas*, 5th ed. International Diabetes Federation; 2011.
 18. Morris NJ, Wang SL, Stevens LK et al. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001; 44 (Suppl. 2): 14–21.
 19. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. М.: Мед. информ. агентство, 2005. / Dedov I.I., Shestakova M.V. Sakharnyi diabet. M.: Med. inform. agentstvo, 2005. [in Russian]
 20. Шишкова В.Н. Особенности развития неврологических осложнений у пациентов с метаболическим синдромом: возможность коррекции и профилактики. *Терапевт. арх.* 2015; 1: 109–14. / Shishkova V.N. Osobennosti razvitiia neurologicheskikh oslozhenenii u patsientov s metabolicheskim sindromom: vozmozhnost' korrektsii i profilaktiki. *Terapevt. arkh.* 2015; 1: 109–14. [in Russian]
 21. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 2007; 370 (9589): 765–73.
 22. Eisner MD, Yelin EH, Tsupin L, Blanc PD. The influence of chronic respiratory conditions on health status and work disability. *Am J Public Health* 2002; 92 (9): 1506–13.
 23. Allen CL, Bayraktutan U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke. *Int J Stroke* 2009; 4 (6): 461–70.
 24. Силина Е.В., Румянцева С.А., Болович С.Б., Меньшова Н.И. Закономерности течения свободнорадикальных процессов и прогноз ишемического и геморрагического инсульта. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2011; 12 (2): 36–42. / Silina E.V., Rumiantseva S.A., Bolevich S.B., Men'shova N.I. Zakonomernosti techeniia svobodnoradikal'nykh protsessov i prognoz ishemicheskogo i gemorragicheskogo insul'ta. *Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova.* 2011; 12 (2): 36–42. [in Russian]
 25. Шишкова В.Н. Нейропротекция у пациентов с артериальной гипертонией: минимизация неблагоприятного прогноза. *Терапевт. арх.* 2014; 8: 113–8. / Shishkova V.N. Neuroproteksiia u patsientov s arterial'noi gipertoniei: minimizatsiia neblagopriiatnogo prognoza. *Terapevt. arkh.* 2014; 8: 113–8. [in Russian]
 26. Румянцева С.А., Ступин В.А., Оганов Р.Г. и др. Теория и практика лечения больных с сосудистой коморбидностью. *Клиническое руководство.* М.–СПб.: Медицинская книга, 2013. / Rumiantseva S.A., Stupin V.A., Oganov R.G. i dr. Teoriia i praktika lecheniia bol'nykh s sosudistoi komorbidnost'iu. *Klinicheskoe rukovodstvo.* M.–SPb.: Meditsinskaia kniga, 2013. [in Russian]
 27. Шишкова В.Н. Когнитивные нарушения как универсальный клинический синдром в практике терапевта. *Терапевт. арх.* 2014; 11: 128–34. / Shishkova V.N. Kognitivnye narusheniia kak universal'nyi klinicheskii sindrom v praktike terapevta. *Terapevt. arkh.* 2014; 11: 128–34. [in Russian]
 28. Jaudzems K, Kuka J, Gutsaits A et al. Inhibition of carnitine acetyltransferase by mildronate, a regulator of energy metabolism. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2009; 24 (6): 1269–75.
 29. Максимова М.Ю., Федорова Т.Н., Шарыпова Т.Н. Применение Милдроната в лечении больных с нарушениями мозгового кровообращения. *Фарматека.* 2013; 9: 84–94. / Maksimova M.Iu., Fedorova T.N., Sharypova T.N. Primenenie Mildronata v lechenii bol'nykh s narusheniami mozgovogo krovoobrashcheniia. *Farmateka.* 2013; 9: 84–94. [in Russian]
 30. Стаценко М.Е., Беленкова С.В., Спорова О.Е., Шилина Н.Н. Применение милдроната в комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности в постинфарктном периоде у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Клин. медицина.* 2007; 85 (7): 39–42. / Statsenko M.E., Belenkova S.V., Sporova O.E., Shilina N.N. Primenenie mildronata v kombinirovannoi terapii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti v postinfarktnom periode u bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa. *Klin. meditsina.* 2007; 85 (7): 39–42. [in Russian]
 31. Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Домашенко М.А. и др. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность милдроната при ишемическом инсульте. *Рос. кардиол. журн.* 2009; 4 (78): 54–62. / Maksimova M.Iu., Kistenev B.A., Domashenko M.A. i dr. Klinicheskaiia effektivnost' i antioksidantnaia aktivnost' mildronata pri ishemicheskom insul'te. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2009; 4 (78): 54–62. [in Russian]
 32. Дамулин И.В., Коберская Н.Н., Антоненко Л.М. Влияние милдроната на когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии: клинико-электрофизиологическое исследование. *Неврол. журн.* 2006; а (1): 1–6. / Damulin I.V., Koberskaia N.N., Antonenko L.M. Vliianie mildronata na kognitivnye narusheniia pri distsirkuliatornoi entsefalopatii: kliniko-elektrofiziologicheskoe issledovanie. *Nevrol. zhurn.* 2006; а (1): 1–6. [in Russian]
 33. Дамулин И.В., Антоненко Л.М., Коберская Н.Н. Влияние милдроната на двигательные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. *Рос. мед. журн.* 2006; 1: 28–32. / Damulin I.V., Antonenko L.M., Koberskaia N.N. Vliianie mildronata na dvigatel'nye rasstroistva pri distsirkuliatornoi entsefalopatii. *Ros. med. zhurn.* 2006; 1: 28–32. [in Russian]
 34. Задюнченко В.С., Шехян Г.Г., Тимофеева Н.Ю. и др. Цитопротекция в общетерапевтической практике. *Участковый терапевт.* 2012; 4: 37. / Zadiunchenko V.S., Shekhan G.G., Timofeeva N.Iu. i dr. Tsitoproteksiia v obshcheterapevticheskoi praktike. *Uchastkovyi terapevt.* 2012; 4: 37. [in Russian]
 35. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В. и др. Влияние милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом типа 2 на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса. *Рос. кардиол. журн.* 2010; 2 (82): 45–51. / Statsenko M.E., Turkina S.V., Belenkova S.V. i dr. Vliianie mildronata v sostave kombinirovannoi terapii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti u bol'nykh sakharnym diabetom tipa 2 na uglevodnyi, lipidnyi obmen i pokazateli oksidativnogo stressa. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2010; 2 (82): 45–51. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Шишкова Вероника Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. нейрореабилитации ГБУЗ Центр патологии речи и нейрореабилитации. E-mail: veronika-1306@mail.ru

Особенности фармакологического действия и применения дипиридамола в профилактике и лечении вирусных инфекций

Е.Н.Карева[✉]

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

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

В обзоре приведены современные сведения о молекулярных механизмах антиагрегантного, сосудорасширяющего, ангиопротекторного, противовибриотического и иммуномодулирующего действия дипиридамола. Представлены данные отечественных исследований, посвященные испытанию эффективности и безопасности применения дипиридамола (Курантила) в профилактике острых респираторных вирусных инфекций и лечении рецидивирующих стрессиндуцированных оппортунистических инфекционных заболеваний, в которых показано, что дипиридамола является эффективным препаратом комплексного действия с хорошим профилем безопасности и способностью оказывать положительное действие на сосуды при метаболических нарушениях у пациентов с отягощенным анамнезом, позволяет проводить эффективную профилактику острых респираторных вирусных инфекций у пациентов групп высокого риска.

Ключевые слова: дипиридамола, молекулярные механизмы действия, профилактика и лечение острых респираторных вирусных инфекций, органопротекторное действие, пациенты группы высокого риска.

[✉]elenakareva@mail.ru

Для цитирования: Карева Е.Н. Особенности фармакологического действия и применения дипиридамола в профилактике и лечении вирусных инфекций. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 80–87.

Features of the pharmacological actions and the use of dipyridamole in the prevention and treatment of viral infections

E.N.Kareva[✉]

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;

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

The review presents recent data on the molecular mechanisms of antiplatelet, vasodilatory, angioprotective, antifibrotic and immunomodulatory effects of dipyridamole. The data of national studies on testing the effectiveness and safety of dipyridamole (Curantyl) in the prevention of acute respiratory viral infections and in the treatment of recurrent stress-induced opportunistic infections, which have shown that dipyridamole is an effective drug complex action with a good safety profile and the ability to have a positive effect on vessels in metabolic disorders in patients with a history of history, enables effective prevention of acute respiratory viral infections in patients at high risk.

Key words: dipyridamole, molecular mechanisms of action, prevention and treatment of acute respiratory viral infections, organ-action, high-risk patients.

[✉]elenakareva@mail.ru

For citation: Kareva E.N. Features of the pharmacological actions and the use of dipyridamole in the prevention and treatment of viral infections. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 80–87.

Самым распространенным инфекционным заболеванием является острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ). Число осложнений при ОРВИ, особенно при гриппе, достигает 20–30% в период эпидемий. Основные причины осложнений – нарушение функционирования иммунной системы организма со снижением антибактериальной резистентности и присоединением бактериальной инфекции у пациентов группы высокого риска. Этиотропная противовирусная терапия существует только для лечения гриппа: ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир), блокаторы M₂ белка (адамантаны) и ингибитор фузии (умифеновир). При остальных вариантах ОРВИ используют препараты патогенетического и симптоматического видов действия.

Лучшим способом борьбы с осложнениями ОРВИ является профилактика самого заболевания. Не допустить развития инфекции можно с помощью направленной активации одного из самых древних механизмов защиты организма – системы интерферонов (ИФН). ИФН – это семейство белков местной регуляции, которые способны активировать внутриклеточные процессы и межклеточные взаимодействия, обеспечивающие устойчивость организма к вирусным инфекциям, усиливающие врожденный и приобретенный иммунный ответ, модулирующие процессы развития и гибели неизмененных и опухолевых клеток. Резистентность организма к вирусным инфекциям и ряду других заболеваний во многом зависит от активности генов ИФН. Эффекты ИФН непрямы – активация ИФН специфических рецепторов вызывает каскад клеточных про-

цессов, приводящих к индукции генов, кодирующих синтез множества белков, которые и обеспечивают противовирусные эффекты, противоопухолевое и антипролиферативное действие ИФН. Индуцируемые ИФН белки включают: ферменты, рецепторы, транспортеры, цитокины, хемокины и другие факторы. Продукция ИФН клетками является преходящей, временной – «молчащие» в норме гены ИФН индуцируются под действием продуктов вирусного и микробного происхождения и химических индукторов (высоко- и низкомолекулярных).

Для профилактики ОРВИ часто применяют препараты ИФН, индукторов ИФН и других иммуномодуляторов. Популярные препараты ИФН с фармакологической точки зрения имеют ряд недостатков, важнейшим из которых является проблема биодоступности (это не касается инъекционных ИФН, но такой способ введения для профилактики ОРВИ не используется). Достаточно крупная пептидная молекула ИФН при приеме внутрь разрушится и потеряет свойства, а при местном применении – не сможет преодолеть тканевые барьеры. Тем не менее местное применение ИФН имеет право на существование, так как в слизистой они стимулируют местный иммунитет, тем самым укрепляют защиту потенциальных ворот инфекции.

Более востребованным классом препаратов для профилактики вирусных инфекций являются низкомолекулярные индукторы ИФН, которые можно принимать внутрь. Проблемой медикаментозной профилактики и лечения ОРВИ является то, что пациентам группы высокого риска, т.е. особенно нуждающимся в лекарствах, часто противо-

показаны лекарственные средства, входящие в стандарты лечения. В частности, к группе риска тяжелого и осложненного течения гриппа относятся беременные женщины, пациенты с избыточной массой тела и сахарным диабетом, пациенты старшей возрастной группы, дети. Поэтому среди индукторов ИФН особое место занимает дипиридамо́л – хорошо изученный препарат, обладающий благоприятным профилем безопасности, который широко применяется в клинической практике как антиагрегант, вазодилататор и индуктор ИФН. Для проявления ИФН-индуцирующей активности дипиридамо́л необходимо вводить в значительно меньших дозах (в 4–8 раз меньших, чем общепринятые терапевтические) по специальной схеме, принятой для большинства низкомолекулярных индукторов ИФН (1 раз в неделю). Для дипиридамо́ла характерны: высокая интерферогенная активность, отсутствие токсичности, возможность многократного введения, обеспечивающая продолжительный ИФН-индуцирующий эффект, удобный способ применения (внутрь), стабильность при длительном хранении, экономичность (К.Кузмов, 1985). Курантил® (дипиридамо́л) – 2,2',2'',2'''-[[4,8-ди(пиперидин-1-ил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2,6-диил]динитрило]тетраэтанол (ООО «Берлин Хеми/Менарини», Германия). Выпускается в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 25 мг и 75 мг.

Механизмы действия дипиридамо́ла

Молекулярные механизмы действия дипиридамо́ла включают проаденозиновое и антиоксидантное действие, ингибирование фосфодиэстеразы (ФДЭ), транскрипционные эффекты (P.Balakumar, 2014); рис. 1.

Фармакологические эффекты дипиридамо́ла

1. Антиагрегантный эффект дипиридамо́ла

Антиагрегантный эффект связан с несколькими событиями. Во-первых, дипиридамо́л вызывает повышение концентрации в ткани аденозина за счет торможения обратного захвата аденозина клетками (транспортёр нуклеозидов ENT1) и блокады его катаболизма – аденозин-

дезаминазы (P.Gresele, 1986; P.Ferrandon, 1994; C.Wang, 2013). Аденозин проявляет свойства ингибитора тромбоцитов (через A_{2A} -рецепторы стимулирует аденилатциклазу – АЦ). Во-вторых, в тромбоцитах человека дипиридамо́л усиливает оксид азота – NO/циклический гуанозинмонофосфат – цГМФ-сигнал и его последствия, такие как фосфорилирование серина 239 VASP, ингибирование тромбоксан-синтазы и секреции серотонина (B.Aktas, 2003). В-третьих, происходит ингибирование внутриклеточного фермента ФДЭ – неселективное в высоких дозах и селективное – ФДЭ 5-го типа (цГМФ) и ФДЭ 8-го типа (циклический аденозинмонофосфат – цАМФ) – в терапевтических (V.Ahn, 1989; S.Francis, 2011), отвечающих за расщепление циклических нуклеотидов. Накопление цГМФ и цАМФ в клетке (тромбоците) вызывает снижение концентрации свободных ионов Ca^{2+} , в результате чего не полимеризуются сократительные белки (микротрубочки и микрофиламенты), что абсолютно необходимо для транспорта к мембране рецепторов и экспозиции на поверхности клетки рецепторов IIb/IIIa (собственно активации тромбоцитов). Кроме всего прочего, дипиридамо́л непосредственно стимулирует высвобождение простаглицлина PGI_2 клетками эндотелия (V.Costantini, 1990), в отличие от ацетилсалициловой кислоты, которая тормозит его продукцию. Это послужило основанием для совместного применения ацетилсалициловой кислоты с Курантилом в профилактическом режиме при угрозе образования тромбов (T.Lenz, 2000).

NO и PGI_2 ингибируют активацию тромбоцитов путем повышения уровня циклических нуклеотидов с последующей стимуляцией цАМФ- и цГМФ-зависимых протеинкиназ (ПК-A и ПК-G), фосфорилированию с их помощью ряда протеинов тромбоцитов и снижению: а) уровня внутриклеточного Ca^{2+} ; б) связывания фибриногена со своими рецепторами (IIb/IIIa); в) адгезии тромбоцита к коллагену и агрегации (J.Geiger, 1994; U.Schwarz, 2001). Оба эндогенных медиатора (NO и PGI_2) имеют эндотелиальное происхождение, и поэтому при эндотелиальной дисфункции повышается активность тромбоцитов.

Рис. 1. Дозозависимые механизмы действия дипиридамо́ла (по P.Balakumar, 2014).

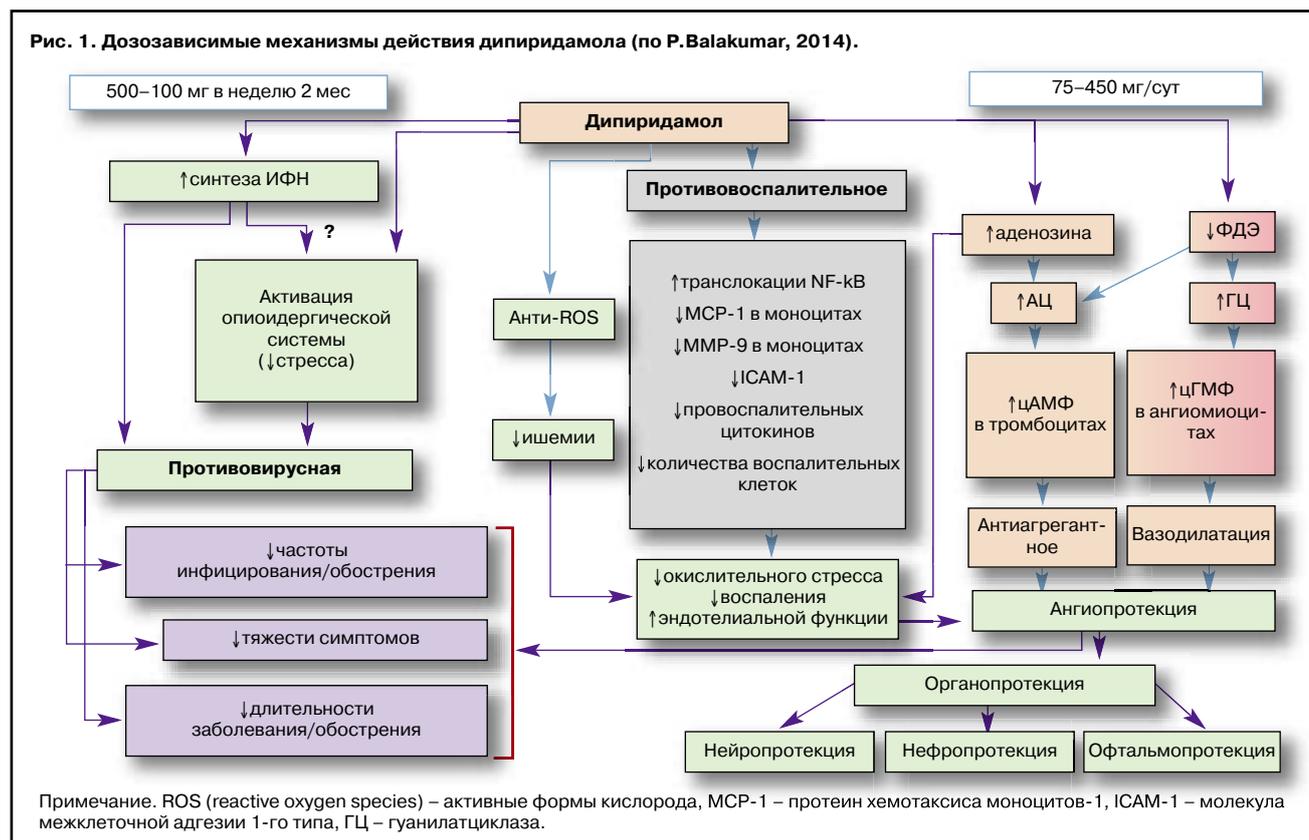


Таблица 1. Сосудистые эффекты дипиридамола (по Н.-Н. Kim, 2008)

Клетки	Механизм
Эндотелиоциты	↑цГМФ и NO-сигнала ↑продукции PGI ₂ ↓тромбообразования ↓окислительного стресса ↓воспаления ↑ангиогенеза
Ангиомиоциты	↓миграции и пролиферации ↓ROS ↑вазорелаксации
Тромбоциты	↓реактивности через ↑уровня аденозина ↓агрегации через ↑уровня внутри клетки цАМФ и цГМФ ↓секреции растворимого лиганда CD40 ↑стабилизации тромбоцитарных мембран
Моноциты/макрофаги	↓взаимодействия тромбоцит-моноцит ↓экспрессии и секреции MMP-9 ↓секреции MCP-1 ↓секреции ИЛ-8
Воспаление	↓уровня СРБ ↓адгезии лейкоцитов на эндотелиоциты ↓экспрессии CD40/CD40L
Другие эффекты	↓окисления липопротеидов низкой плотности ↑уровня аденозина в плазме ↑перфузии

Примечание. СРБ – С-реактивный белок.

Влияние дипиридамола на свертывающую систему крови наряду с антиагрегантным эффектом включает и профибринолитическое действие. Показано, что дипиридамола в терапевтическом диапазоне доз стимулирует продукцию тканевого активатора плазминогена (tPA) в капиллярах мозга на посттранскрипционном уровне (J.Kim, 2005).

2. Действие дипиридамола на сосуды (табл. 1)

Сосудорасширяющее действие. Снижение уровня Ca²⁺ происходит и в ангиомиоцитах в результате аденозинового и анти-ФДЭ-эффектов дипиридамола, что закономерно сопряжено с расслаблением мышечной клетки. В артериях мозга выявлена прямая блокада дипиридамолом кальциевых каналов (T.Saino, 2008).

Стимуляция ангиогенеза. Дипиридамола увеличивает концентрацию внеклеточного аденозина, который через собственные рецепторы A_{2A} стимулирует синтез и секрецию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) макрофагами, тем самым обеспечивает образование новых капилляров в сердце (I.Ernens, 2010).

Ангиопротекция. Дипиридамола предотвращает накопление S-аденозилгомоцистеина в ангиомиоцитах, таким образом защищает сосуды от гомоцистеинассоциированных осложнений (C.Wang, 2013; A.Kam, 2015).

Улучшение микроциркуляции. Дипиридамола влияет на реологические свойства крови, повышает деформируемость (эластичность) эритроцитов и ингибирует пролиферацию венозных и артериальных гладкомышечных клеток (S.Zhuplatov, 2006; Н.-Н.Kim, 2008).

3. Влияние на иммунитет

Иммуномодулирующее действие. Влияние дипиридамола на иммунитет зависит от дозы и схемы применения. Так, в значительно меньших дозах, чем те, что требуются для проявления антиагрегантного и вазодилатирующего эффектов, Курантил® способен стимулировать синтез ИФН. Данный эффект выражен сильнее у пациентов с дефицитом продукции ИФН (Г.А.Барышникова, 2007). При этом на другие параметры иммунитета дипиридамола оказывает тормозящее влияние. Так, трехдневное введение дипиридамола вызывает снижение экспрессии генов интерлейкина (ИЛ)-10, TLR1 и TLR3 в

Таблица 2. Фармакологические эффекты и механизмы действия дипиридамола

Активность	Эффект	Возможный механизм	Ссылки
Антипролиферативная	Арест клеточного цикла, метастазирования	↑уровня miR-140-star, miR-1937b, miR-140, miR-1937a, miR-455, miR-214, miR-1274a и miR-351	S.Francis, 2011; Ch.Wang, 2013
Антиоксидантная	Антитоксический	Ловушка радикалов, ингибирование активных форм кислорода	M.Hsieh, 2010; A.Barzegar, 2012; M.Ciacciarelli, 2014; M.Ciacciarelli, 2015
Противовоспалительная	↓провоспалительных цитокинов ↓хемокинов ↓MMP-9 ↓циклооксигеназы-2 ↓адгезии нейтрофилов к эндотелию	Торможение транслокации p65 субъединицы NF-κB в ядро	A.Weyrich и соавт., 2005; M.Massarо, 2013
Антиагрегантная	Ингибирование активации и агрегации тромбоцитов	Ингибирование p38 MAPK-сигнального пути и активация NO/цГМФ-зависимого ингибирования фосфолипазы C и активации ПК-C	C.Wang, 2013
Неоангиогенез	Ростовые факторы (VEGF) Миграция, инвазия	Аденозин через A _{2A} -рецепторы стимулирует секрецию VEGF макрофагами	I.Ernens, 2010
Метаболическая	↓глюкозы в крови на 30% на 7-е сутки лечения у мышей с экспериментальным сахарным диабетом	Улучшение тканевой перфузии, антиоксидантная активность восстанавливает NO-биодоступность в тканях при сахарном диабете	Ch.Pattillo, 2010
Нейропротекторная	Предотвращение апоптоза нейронов и гиперактивации астроцитов	Дипиридамола (1–5 M) снижает гибель клеток эндотелия сосудов мозга человека и уровень экспрессии ICAM-1 и MMP-9 в модели кислородо-, глюкозодефицитного инсульта	D.Lana, 2014 (Sh.Guo, 2010)
Нефропротекторная	↓выраженности диабетической нефропатии у крыс (20 мг/кг перорально, 4 нед)	Остеопонтин? Фибробласты?	P.Balakumar, 2014
Ангиопротекторная	↓накопления в клетке S-аденозилгомоцистеина	↑MEK/ERK, торможение нуклеозидного транспорта	A.Kam, 2015
Антистрессорная	Индукция ИФН	Повышение продукции мет-энкефалина	К.Г.Гуревич, 2000

Примечание. MAPK – митогенактивируемая протеинкиназа.

2,73, 2,07 и 1,6 раза соответственно; $p \leq 0,05$ (Ch.Pattillo, 2010).

Противовоспалительное действие. Дипиридамол тормозит экспрессию провоспалительных цитокинов (ИЛ-2 и фактор некроза опухоли α – ФНО- α), преимущественно замедляя транслокацию p65 субъединицы ядерного фактора κ B (NF- κ B) в ядро (V.Kyttaris, 2011; M.Massaro, 2013). В настоящее время проходит II фаза клинического испытания по применению дипиридамола в лечении ревматоидного артрита в монорежиме и комбинации с глюкокортикостероидами.

Цитостатическое (противоопухолевое) и антиметастатическое действие. Дипиридамол тормозит экспрессию матричной металлопротеиназы-9 (ММР-9), участвующей в механизмах метастазирования опухолевых клеток и сурвивина, а также повышает цитотоксическую активность TRAIL (апоптозиндуцирующего ФНО-зависимого лиганда) по отношению к опухолевым клеткам (A.Goda, 2008). В настоящее время проходят клинические исследования II фазы по применению дипиридамола в комплексном лечении рака яичников и рака поджелудочной железы. Важным свойством дипиридамола является его способность тормозить активность MDR – белка, ответственного за развитие резистентности к химиотерапии.

Анализ экспрессии микро-РНК в ткани опухоли молочной железы в эксперименте показал, что дипиридамол влияет на уровень 53 микро-РНК. В частности, показано увеличение под действием дипиридамола уровня miR-140-star, miR-1937b, miR-140, miR-1937a, miR-455, miR-214, miR-1274a и miR-351. Повышение количества miR-31 тесно коррелирует со снижением метастазирования опухолей у животных на фоне терапии дипиридамолом. Противоопухолевым потенциалом обладают также miR-140, miR-1274a (Ch.Wang, 2013). Эти результаты указывают на то, что дипиридамол обладает химиопрофилактической активностью против рака молочной железы и его метастазирования. Некоторые из микро-РНК не были ранее выявлены как маркеры при раке молочной железы и могут служить новыми молекулярными мишенями для химиопрофилактики.

4. Антифибротическое действие

Дипиридамол ослабляет каскад реакций ERK1/2 в фибробластах (перитонеальных мезотелиоцитах) человека через цАМФ–ПК-А-путь и нарушает ответ клеток на тромбоцитарный фактор роста (PDGF), тем самым задерживает клеточный цикл мезотелиоцитов в фазе перехода G1/S, предотвращая расщепление p27Kip1 и фосфорилируя белок клеточного цикла pRB (K.-Y.Hung, 2001). Данный эффект открывает возможность использования дипиридамола в качестве антифибротического средства. Дипиридамол в эксперименте снижает секрецию остеопонтинина гладкомышечными клетками аорты, стимулированную высоким уровнем глюкозы в эксперименте (M.Hsieh, 2010).

Таким образом, дипиридамол благодаря своим уникальным свойствам в состоянии остановить прогрессирование органических проявлений нарушений метаболизма, атеросклероза, канцерогенеза и т.п. (W.Schaper, 2005). Основные фармакологические эффекты и механизмы действия дипиридамола приведены в табл. 2.

Дипиридамол – индуктор ИФН

В экспериментах *in vivo* и *in vitro* доказана ИФН-индуцирующая, противовирусная, антиметастатическая, антипролиферативная и иммуномодулирующая активность Курантила; см. табл. 2 (С.С.Григорян, 1987; Е.О.Федоровская, 1989).

Дипиридамол после однократного введения вызывает значительное повышение уровня ИФН в крови и тканях, которое сопутствует противовирусному эффекту препарата при экспериментальном инфицировании животных вирусами гриппа и вирусом простого герпеса (A.Galabov, 1983, 1984).

Курантил® стимулирует продукцию сывороточного ИФН у людей. Лимфоциты человека под влиянием Курантила продуцируют ИФН, активность которого коррелирует с антивирусным состоянием лимфоцитов, в них в течение 24–72 ч после «отмывки» от препарата практически полностью отсутствует репродукция тест-вируса – вируса вежиккулярного стоматита (С.С.Григорян, 1992).

Профилактика гриппа и других ОРВИ

Результаты эпидемиологических испытаний Курантила в профилактике гриппа и ОРВИ.

Схемы применения Курантила (A.Galabov, 1982):

- У взрослых внутрь – 1 раз в 7 дней в дозе 100 мг (2 раза по 2 таблетки 25 мг с интервалом 2 ч) в течение 8 нед.
- У детей школьного возраста – по 50 мг (2 таблетки 25 мг) 1 раз в 7 дней в течение 8 нед.
- У детей дошкольного возраста – по 1 таблетке 25 мг 1 раз в 7 дней в течение 8 нед.

В клиническое испытание были включены 1576 взрослых (980 – основная группа, 596 – контроль); 405 детей школьного возраста (202 vs 203) и 264 ребенка дошкольного возраста (134 vs 130). Исследование проведено в период сезонного подъема ОРВИ и эпидемии гриппа при смешанной циркуляции старых и новых штаммов 2 подтипов вируса гриппа А – А(Н3N2) и А(Н1N1) и более низкой циркуляции гриппа В и С, а также аденовирусов, респираторно-синцитиального вируса, вирусов парагриппа и коронавируса. Индекс эффективности профилактического применения препарата Курантил® в среднем составил 2,16 и 1,73 во взрослых и детских коллективах соответственно, в зависимости от сроков проведения профилактики (К.Кузмов, 1985).

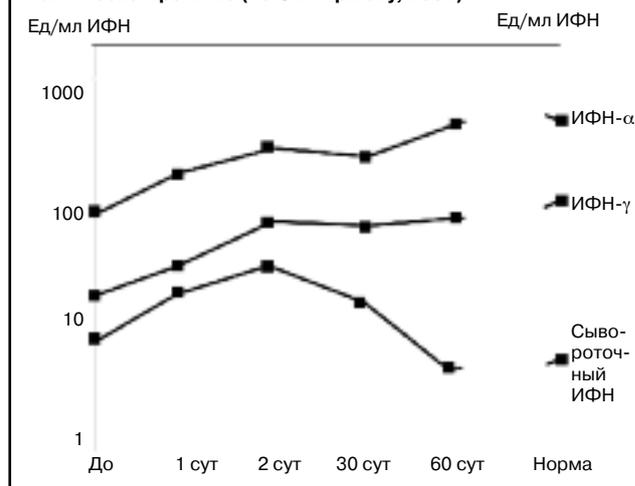
В последующих исследованиях, которые были проведены на предприятиях Москвы в разные годы эпидемии гриппа и сезонного подъема ОРВИ, Курантил® применяли по схеме 50 мг внутрь (2 таблетки 25 мг) 1 раз в 7 дней в течение 4–5 нед (А.Н.Слепушкин, 2000). Суммарное число участников испытаний составило 4559 (2234 человека – основная группа). По результатам учета заболеваемости в основной и контрольных группах в среднем во всех исследованиях профилактическое применение препарата Курантил® по приведенной схеме снизило суммарное количество зарегистрированных случаев гриппа и ОРВИ в 2,66 раза. Наилучший защитный эффект Курантила был выявлен у лиц групп риска, у которых профилактический курс препарата сократил заболеваемость практически в 5 раз (индекс эффективности 4,81). Данное наблюдение может быть связано с тем, что экспрессия А₂-аденозиновых рецепторов типа А и В в тромбоцитах стимулируется окислительным стрессом и сопутствующими патологическими процессами: атеросклероз, старение (Н. Johnston-Cox, 2011). Следовательно, плотность этих рецепторов (чувствительность к терапии) высока в клетках пациентов группы риска.

Побочные эффекты препарата Курантил® при использовании в профилактическом режиме не зарегистрированы.

Влияние препарата Курантил® на интерфероновый статус

Так как к группе риска по осложнениям гриппа относятся пациенты старшей возрастной группы, особый научный интерес представляют сведения о влиянии Курантила на интерфероновый статус лиц данной категории. Оказалось, что большинство пациентов 50–75 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе отличаются недостаточностью интерфероновый статус (Ф.И.Ершов, 2004). Курантил® в профилактическом режиме (0,05-7-4/6) стимулировал выработку ИФН в 75–83,3% случаев уже после 1–2-го приема препарата, нормализуя интерфероновый статус пациентов (рис. 2) и повышая их со-

Рис. 2. Показатели интерфероновый статус у пожилых пациентов до и после приема препарата Курантил® в профилактическом режиме (по Ф.И.Ершову, 2004).



противляемость к вирусным инфекциям в течение 1 года после завершения курса.

Эффективность профилактики Курантилом зависит не только от сроков инициации схемы, но и от исходного состояния интерфероновый статус пациентов и давности заболевания (рецидивирующие инфекции).

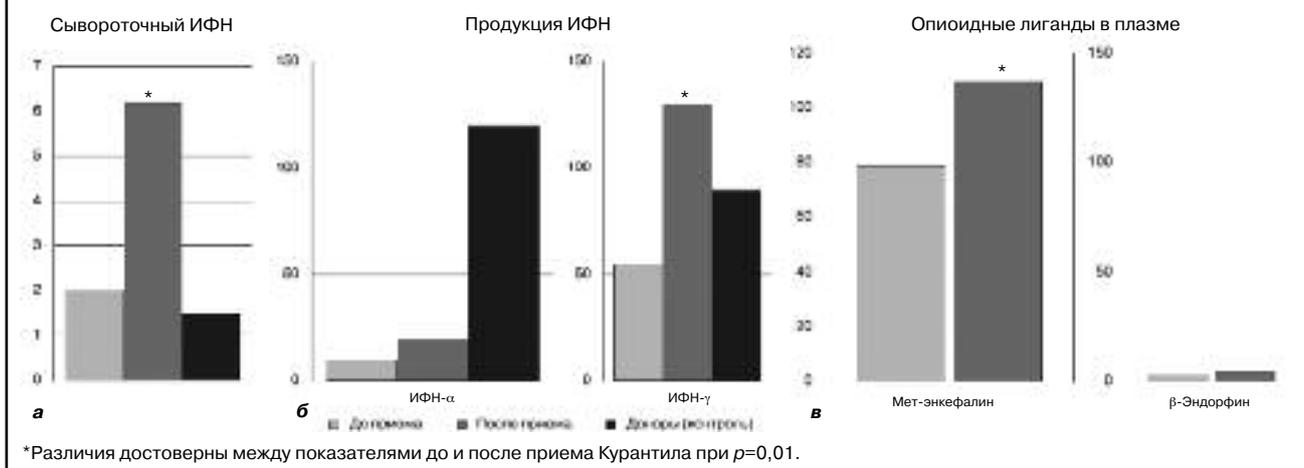
Дипиридамо́л в лечении рецидивирующих стрессиндуцированных оппортунистических инфекционных заболеваний

Серьезную проблему для здравоохранения представляют условно-патогенные инфекции. Их обострения, часто имеющие повторный характер (вне эпидемий), как правило, провоцируют стрессовые воздействия (И.Д.Суркина, 1991). Показано, что избыточные стрессорные реакции сопровождаются угнетением процессов интерфероногенеза (P.Uchakin, 1992). С другой стороны, одним из ключевых контролеров степени выраженности стрессовых реакций организма является антиинфекционная система с ее основным опиоидергическим механизмом. То есть профилактическое противовирусное действие препаратов может быть реализовано на разных уровнях контроля гомеостаза организма.

В комплексном исследовании эффективности, безопасности Курантила в терапии оппортунистических инфекций был выявлен дополнительный механизм действия препарата (К.Г.Пуревич, 2000). Известно, что, помимо антивирусной активности, ИФН осуществляют контрольно-регуляторную функцию (Ф.И.Ершов, 1996), отвечающую за устойчивость организма к стрессу, поэтому параллельно с показателями интерфероногенеза в исследовании определяли параметры опиоидергической системы, играющей стресслимитирующую роль (Ф.З.Меерсон, 1981).

В исследование были включены лица, подверженные часто рецидивирующим вирусным инфекциям, 18 мужчин и 34 женщины в возрасте 26–60 лет, которые систематически подвергались профессиональным, бытовым или семейным стрессовым воздействиям. В результате применения Курантила (50 мг + 50 мг с интервалом 2 ч в сутки 1 раз в неделю, 8 нед) частота рецидивов значительно снизилась. Так, обострение Herpes zoster отмечено 1 раз в году против 3 – до лечения, герпетическое поражение половых органов ни у одного из пациентов на протяжении года не возобновлялось, кожи и слизистой в носогубной области лица – наблюдалось у 2 из 4 больных 2 раза (до лечения – 4). Острые респираторные заболевания регистрировались не чаще 2–3 раз. Существенно сократились их продолжительность (не более 3–4 дней) и выраженность симптомов.

Рис. 3. Влияние однократного введения Курантила (100 мг внутрь) на параметры интерферонового статуса и опиоидергической системы у пациентов с рецидивирующими стрессиндуцированными оппортунистическими инфекционными заболеваниями (МЕ/мл): **а** – содержание общего ИФН в сыворотке крови; **б** – индуцированная продукция ИФН; **в** – содержание эндогенных лигандов опиатных рецепторов в плазме крови (по К.Г.Гуревичу, 2000).



Тщательный контроль функции сердечно-сосудистой системы у леченых пациентов показал, что используемые доза и схема приема Курантила (50 мг + 50 мг с интервалом в 2 ч и кратностью 1 раз в неделю) не вызывают какого-либо отрицательного эффекта на сердечно-сосудистую систему.

Через 24 ч после 1-го приема Курантила выявлены повышение содержания сывороточного ИФН и увеличение содержания мет-энкефалина в плазме крови пациентов (рис. 3).

Следует отметить, что повышение уровня ИФН происходит за счет ИФН-γ (см. рис. 3). Тип ИФН (α, β и γ) ассоциируют с определенными функциями и клетками-продуцентами. ИФН-α (более 20 субтипов) синтезируют лейкоциты (плазматические дендритные клетки, моноциты), индуцированные вирусом. Основные его функции – противовирусная активность и активация естественных киллеров. ИФН-β продуцируют фибробласты, эпителиальные клетки и макрофаги, активированные двухспиральной РНК. Его основная функция – противовирусная активность. ИФН-γ синтезируется иммунологически стимулированными Т-лимфоцитами. Основная функция ИФН-γ – иммунорегуляция (включая активацию макрофагов, усиление Th1-ответа, индукцию экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости II типа на антигенпрезентирующих клетках и др.); так же, как и другие ИФН, он проявляет противовирусную и антипролиферативную активность (С.В.Лукьянов, 1998). Следовательно, выраженная иммуномодулирующая активность дипиридамола как минимум связана с индукцией ИФН-γ. Параллельное увеличение ИФН-γ и мет-энкефалина в плазме крови у пациентов на фоне терапии Курантилом подтверждает зависимость функционирования иммунной и нейроэндокринной систем. Выявление причинно-следственных и иерархических связей данного феномена является задачей дальнейших исследований.

Таким образом, одним из механизмов профилактического действия Курантила в наблюдаемой ситуации было повышение устойчивости организма пациентов к стрессу, о чем свидетельствует активация опиоидной системы (К.Г.Гуревич, 2000).

В 2004 г. опубликован Кохрановский обзор результатов исследований медикаментозной профилактики ОРВИ и гриппа (Т. Jefferson, 2004). Оказалось, что интраназальные препараты ИФН имеют невысокую защитную эффективность от природных простудных заболеваний – в среднем 24% (21–27%), кроме того, длительная профилактика простуд ИФН вызывает кровянистые выделения из носа (отношение шансов 4,52). Защитная эффективность дипиридамола против ОРВИ составила 49% (30–62%) во всех возрастных категориях при хорошем профиле безопасности.

Анализ результатов многочисленных клинических исследований позволил сделать вывод, что неспецифическая профилактическая активность Курантила связана не только с его ИФН-индуцирующей способностью, но и с модулирующим действием на иммунонейроэндокринную систему в целом (Ф.И.Ершов, 2004).

Учитывая длительную историю применения, всестороннюю изученность механизмов действия, а также хорошую переносимость (особенно в профилактической схеме), препарат Курантил® может применяться в профилактике и/или лечении широкого круга инфекционных и соматических заболеваний, при которых традиционно применяют другие низкомолекулярные индукторы ИФН. Это отражено в практических рекомендациях по применению препарата Курантил® как средства неспецифической профилактики гриппа и других ОРВИ (Ф.И.Ершов, 2004), в них особое внимание уделено пациентам группы риска – часто болеющим, пожилым и беременным (табл. 3).

21 ноября 2001 г. на заседании специализированной комиссии Научного центра экспертизы и государственного

Таблица 3. Рекомендации по применению препарата Курантил® для профилактики гриппа и ОРВИ (Ф.И.Ершов, 2004)

Кому	Когда	Как
<i>Лицам с физиологической иммуносупрессией</i>		
Практически здоровым людям в условиях хронического стресса, лицам с хроническими заболеваниями, часто болеющим гриппом и ОРВИ беременным женщинам	Период сезонных и эпидемических вспышек, межэпидемический период	50 мг внутрь с интервалом 2 ч (2 таблетки 25 мг) 1 раз в неделю 4–5 нед
<i>Лицам из группы повышенного риска</i>		
Людям общественных профессий, работающим в больших коллективах; живущим и работающим в плохих экологических условиях	Период сезонных и эпидемических вспышек	50 мг внутрь (2 таблетки по 25 мг) 1 раз в неделю 6–8 нед

контроля лекарственных средств по лекарственным средствам, применяемым в аллергологии и иммунологии, под председательством академика РАМН Р.М.Хайтова по запросу специализированной комиссии по вирусологии были рассмотрены материалы по препарату Курантил® («Берлин-Хеми», Германия) в лекарственной форме таблетки по 25 мг и 75 мг. На основании проанализированных материалов по иммуномодулирующему действию препарата Курантил® и учитывая, что дипиридабол в дозах в 4–8 раз ниже терапевтических (применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях и нарушениях микроциркуляции любого генеза) обладает способностью усиливать в несколько раз продукцию ИФН-γ, признана доказанной иммуномодулирующая активность препарата и оправданным внесение соответствующих изменений в инструкцию к медицинскому применению (Ф.И.Ершов, 2004).

Заключение

Дипиридабол (Курантил®) является эффективным препаратом комплексного действия, его эффекты включают антитромбоцитарное, антиишемическое и иммуномодулирующее действие. Препарат улучшает реологические свойства крови, способствует ангиогенезу и развитию коллатералей, осуществляет ангио- и органопротекторный эффект (нейро- и нефропротекция). Применяется не только при сердечно-сосудистых заболеваниях, но и в акушерстве. Его иммуномодулирующее действие с успехом используется для профилактики ОРВИ, гриппа и лечения оппортунистических инфекций. Хорошая переносимость препарата, подтвержденная многочисленными исследованиями, и способность оказывать положительное действие на сосуды при метаболических нарушениях у пациентов с отягощенным анамнезом позволяют проводить эффективную профилактику ОРВИ у пациентов групп высокого риска.

Литература/References

- Ahn HS, Crim W, Romano M et al. Effects of selective inhibitors on cyclic nucleotide phosphodiesterases of rabbit aorta. *Biochem Pharmacol* 1989; 38: 3331–9.
- Aktas B, Utz A, Hoenig-Liedl P et al. Dipyridamole enhances NO/cGMP-mediated vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation and signaling in human platelets: in vitro and in vivo/ex vivo studies. *Stroke* 2003; 34 (3): 764–9.
- Balakumar P, Nyoa YH, Renushiaa R et al. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: Not enough light to illuminate the dark tunnel? *Pharmacol Res* 2014; 87: 144–50. DOI: 10.1016/j.phrs.2014.05.008.
- Balakumar P, Varatharajan R, Nyo YH et al. Fenofibrate and dipyridamole treatments in low-doses either alone or in combination blunted the development of nephropathy in diabetic rats. *Pharmacol Res* 2014; 90: 36–47. DOI: 10.1016/j.phrs.2014.08.008.
- Barzegar A. Proton-Coupled Electron-Transfer Mechanism for the Radical Scavenging Activity of Cardiovascular Drug Dipyridamole. *PLoS ONE* 2012; 7 (6): e39660. DOI: 10.1371/journal.pone.0039660
- Ciacciarelli M, Zerbinati C, Violi F, Iuliano L. Dipyridamole: a drug with unrecognized antioxidant activity. *Curr Top Med Chem* 2015; 15 (9): 822–9.
- Costantini V, Talpacci A, Bastiano ML et al. Increased prostacyclin production from human veins by dipyridamole: an in vitro and ex vivo study. *Biomed Biochim Acta* 1990; 49: 263–71.
- Della Corte G, Galasso F et al. Combinazione interferone α-2a per via sistemica e diatermocoagulazione versus semplice diatermocoagulazione nel trattamento dei condilomi acuminati. *G Ital Dermatol Venereol* 1992; 127: 309–13.
- Ernens I, Léonard F, Vausort M et al. Adenosine up-regulates vascular endothelial growth factor in human macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 392 (3): 351–6. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.01.023.
- Ferrandon P, Barcelo B, Perche JC, Schoffs AR. Effects of dipyridamole, solufazine and related molecules on adenosine uptake and metabolism by isolated human red blood cells. *Fundam Clin Pharmacol* 1994; 8: 446–52.
- Francis SH, Blount MA, Corbin JD. Mammalian Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases: Molecular Mechanisms and Physiological Functions. *Physiol Rev* 2011; 91: 651–90. DOI: 10.1152/physrev.00030.2010.
- Galabov AS, Mastikova M. *Acta Virol* 1982; 38: 137–47.
- Galabov AS, Mastikova M. Dipyridamole induces interferon in man. *Biomed Pharmacol* 1984; 38: 412–3.
- Galabov AS, Mastikova M. Interferon-inducing activity of dipyridamole in mice. *Acta Virologica Prague* 1983; 27: 356–8.
- Geiger J, Nolte C, Walter U. Regulation of calcium mobilization and entry in human platelets by endothelium-derived factors. *Am J Physiol* 1994; 267: C236–C244.
- Greslele P, Arnout J, Deckmyn H, Vermylen J. Mechanism of the antiplatelet action of dipyridamole in whole blood: modulation of adenosine concentration and activity. *Thromb Haemost* 1986; 55: 12–8.
- Goda AE, Yoshida T, Horinaka M et al. Mechanisms of enhancement of TRAIL tumoricidal activity against human cancer cells of different origin by dipyridamole. *Oncogene* 2008; 27: 3435–45. DOI: 10.1038/sj.onc.1211008.
- Guo Sh, Stins M, Ning MM, Lo EH. Amelioration of Inflammation and Cytotoxicity by Dipyridamole in Brain Endothelial Cells. *Cerebrovasc Dis* 2010; 30: 290–6. DOI: 10.1159/000319072.
- Hsieh MS, Zhong WB, Yu SC et al. Dipyridamole suppresses high glucose-induced osteopontin secretion and mRNA expression in rat aortic smooth muscle cells. *Circ J* 2010; 74: 1242–50.
- Hung K-Y, Chen C-T, Yen C-J et al. Dipyridamole inhibits PDGF-stimulated human peritoneal mesothelial cell proliferation. *Kidney International* 2001; 60: 872–81.
- Jefferson TO, Tyrrel D. Antivirals for the common cold. *The Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue. Art. No.: CD002743*. DOI: 10.1002/14651858. CD002743, 2004.
- Kam A, Razmovski-Naumovski V, Xian Zhouh et al. Nucleoside Transport Inhibition by Dipyridamole Prevents Angiogenesis Impairment by Homocysteine and Adenosine. *J Pharm Pharm Sci* 2015; 18 (5): 871–81.
- Kim H-H, James K, Liao L. Translational Therapeutics of Dipyridamole. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: s39–s42.
- Kim JA, Tran ND, Zhou W, Fisher M. Dipyridamole enhances tissue plasminogen activator release by brain capillary endothelial cells. *Thromb Res* 2005; 115 (5): 435–8.
- Kyttaris VC, Zhang Zh, Kampagianni O, Tsokos GC. Calcium Signaling in Systemic Lupus Erythematosus T Cells A Treatment Target. *Arthritis Rheum* 2011; 63 (7): 2058–66. DOI: 10.1002/art.30353.
- Lana D, Melani A, Pugliese AM et al. The neuron-astrocyte-microglia triad in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion: protective effect of dipyridamole. *Front Aging Neurosci* 2014; 27 November. <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2014.00322>
- Lenz TL, Hilleman DE. Aggrenox: a fixed-dose combination of aspirin and dipyridamole. *Ann Pharmacother* 2000; 34 (11): 1283–90.
- Massaro M, Scoditti E, Carluccio MA et al. Dipyridamole decreases inflammatory metalloproteinase-9 expression and release by human monocytes. *Thromb Haemost* 2013; 109: 280–9.
- Pattillo ChB, Fang K, Terracciano J, Kevil CG. Reperfusion of chronic tissue ischemia: nitrite and dipyridamole regulation of innate immune responses. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1207: 83–8. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05737.
- Pattillo ChB, Bir SC, Branch BG et al. Dipyridamole Reverses Peripheral Ischemia and Induces Angiogenesis in the Db/Db Diabetic Mouse Hind Limb Model by Decreasing Oxidative Stress. *Free Radic Biol Med* 2011; 50 (2): 262–9. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.10.714.
- Saino T, Misaki T, Matsuura M et al. Dipyridamole inhibits intracellular calcium transients in isolated rat arteriole smooth muscle cells. *Arch Histol Cytol* 2008; 71 (4): 235–47.
- Schaper W. Dipyridamole, an Underestimated Vascular Protective Drug. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19: 357–63.
- Schwarz UR, Walter U, Eigenthaler M. Taming platelets with cyclic nucleotides. *Biochem Pharmacol* 2001; 62: 1153–61.
- Uchakin PN, Surkina ID, Gotovtseva EP et al. *J Interferon Res* 1992; 12: 124.
- Wang Ch, Schwab LP, Fan M et al. Chemoprevention Activity of Dipyridamole in the MMTV-PyMT Transgenic Mouse Model of Breast Cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013; 6 (5). DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-12-0345.
- Wang C, Lin W, Playa H et al. Dipyridamole analogs as pharmacological inhibitors of equilibrative nucleoside transporters. Identification of novel potent and selective inhibitors of the adenosine transporter function of human equilibrative nucleoside transporter 4 (hENT4). *Biochem Pharmacol* 2013; 86: 1531–40.
- Weyrich AS, Denis MM, Kuhlmann-Eyre JR et al. Dipyridamole Selectively Inhibits Inflammatory Gene Expression in Platelet-Monocyte Aggregates. *Circulation* 2005; 111: 633–42.
- Zhuplatov SB, Masaki T, Blumenthal DK, Cheung AK. Mechanism of dipyridamole's action in inhibition of venous and arterial smooth muscle cell proliferation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 99: 431–9.
- Барышникова Г.А. Дипиридабол в общетерапевтической практике. Проблемы женского здоровья. 2007; 2 (1). / Baryshnikova G.A. Dipyridamole v obshcheterapevicheskoj praktike. *Problemy zhenskogo zdorov'ia*. 2007; 2 (1). [in Russian]

40. Григорян С.С., Поверенный А.М., Ершов Ф.И. Вазодилаторы как индукторы интерферона. *Вопр. вирусологии.* 1987; 3: 356–7. / Grigorian S.S., Poverenniy A.M., Ershov F.I. Vazodilatatory kak induktery interferona. *Vopr. virusologii.* 1987; 3: 356–7. [in Russian]
41. Григорян С.С. Индукторы интерферона: действие на интерфероновый статус в норме и при патологии. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1992. / Grigorian S.S. Induktery interferona: deistvie na interferonovyi status v norme i pri patologii. Avto-ref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 1992. [in Russian]
42. Гуревич К.Г., Суркина И.Д., Готовцева Е.П. и др. Дипиридабол в лечении рецидивирующих стресс-индуцированных оппортунистических инфекционных заболеваний. *Рус. мед. журн.* 2000; 13: 554–6. http://www.rmj.ru/articles/infektsiya/Dipiridamol_v_lechenii_recidiviruyuschih_stress-inducirovannyh_opportunisticheskikh_infekcionnyh_zabolevaniy/#ixzz4DT2Yx6cM / Gurevich K.G., Surkina I.D., Gotovtseva E.P. i dr. Dipiridamol v lechenii retsdiviruiushchikh stress-indutsirovannykh opportunisticheskikh infektsionnykh zabolevaniy. *Rus. med. zhurn.* 2000; 13: 554–6. http://www.rmj.ru/articles/infektsiya/Dipiridamol_v_lechenii_recidiviruyuschih_stress-inducirovannyh_opportunisticheskikh_infekcionnyh_zabolevaniy/#ixzz4DT2Yx6cM [in Russian]
43. Ершов Ф.И. В кн.: Система интерферона в норме и при патологии. М., 1996; с. 239. / Ershov F.I. V kn.: Sistema interferona v norme i pri patologii. M., 1996; s. 239. [in Russian]
44. Ершов Ф.И., Григорян С.С. Курантил как средство неспецифической профилактики гриппа и других ОРВИ. Рекомендации для врачей. Петрозаводск: ИнтелТек, 2004. / Ershov F.I., Grigorian S.S. Kurantil kak sredstvo nespecificheskoi profilaktiki grippe i drugikh ORVI. Rekomendatsii dlia vrachei. Petrozavodsk: IntelTek, 2004. [in Russian]
45. Кузмов К., Галабов А.С., Радова Х. и др. Эпидемиологическое испытание профилактической эффективности индуктора интерферона дипиридамо-
ла в отношении острых респираторных заболеваний. *Журн. микробиологии, эпидемиологии, иммунологии.* 1985; 6: 26–30. / Kuzmov K., Galabov A.S., Radova X i dr. Epidemiologicheskoe ispytanie profilakticheskoi effektivnosti induktora interferona dipiridamola v otnoshenii ostrykh respiratornykh zabolevaniy. *Zhurn. mikrobiologii, epidemiologii, immunologii.* 1985; 6: 26–30. [in Russian]
46. Лукьянов С.В., Белоусов Ю.Б. В кн.: Клиническая фармакология курантила (дипиридамола). М., 1998. / Luk'yanov S.V., Belousov Yu.B. V kn.: Klinicheskaja farmakologija kurantila (dipiridamola). M., 1998. [in Russian]
47. Меерсон Ф.З. В кн.: Адаптация, стресс, профилактика. М., 1981. / Meerson F.Z. V kn.: Adaptatsiya, stress, profilaktika. M., 1981. [in Russian]
48. Слепушкин А.Н., Федорова Г.И. Клиническое применение дипиридамола (Курантила) для профилактики острых респираторных заболеваний. *Клин. фармакология и терапия.* 2000; 9: 39–41. / Slepushkin A.N., Fedorova G.I. Klinicheskoe primeneniye dipiridamola (Kurantila) dlia profilaktiki ostrykh respiratornykh zabolevaniy. *Klin. farmakologiya i terapiya.* 2000; 9: 39–41. [in Russian]
49. Суркина И.Д. Интерферон-индуцирующие эффекты дипиридамола: противовирусные и регуляторные. *Терапевт. арх.* 2000; 8: 61–4. / Surkina I.D. Interferon-indutsiruiushchie efekty dipiridamola: protivovirusnye i reguliatornye. *Terapevt. arkh.* 2000; 8: 61–4. [in Russian]
50. Федоровская Е.О., Пелевина И.И., Ершов Ф.И., Григорян С.С. Подавление метастазирования карциномы Льюис у мышей вазодилатором курантилом, индуцирующим интерферон. *БЭБиМ.* 1989; 1: 83–5. / Fedorovskaja E.O., Pelevina I.I., Ershov F.I., Grigorian S.S. Podavlenie metastazirovaniya kartsinomy L'yuiss u myshei vazodilatatorom kurantilom, induciviruyushchim interferon. *BEBiM.* 1989; 1: 83–5. [in Russian]
51. Johnston-Cox HA, Ravid K. Adenosine and blood platelets. *Purinergic Signalling.* 2011; 7: 357–65. DOI: 10.1007/s11302-011-9220-4.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Карева Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф., каф. молекулярной фармакологии и радиобиологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, каф. фармакологии ЛФ ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова.
E-mail: elenakareva@mail.ru

Нарушение обмена углекислого газа: особенности патогенеза и диагностики

В.А.Штабницкий✉

ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;
ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России. 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32

Дыхательная недостаточность является частым и актуальным осложнением многих заболеваний респираторной системы, а также сердечно-сосудистой и нервной. Острая и хроническая дыхательная недостаточность – один из неблагоприятных факторов и, как правило, указывает на ограничение прогноза для жизни. Умение распознавать ранние признаки дыхательной недостаточности позволяет проводить превентивную терапию дыхательных нарушений. Для правильного выбора метода лечения важно знать основные механизмы развития дыхательной недостаточности. В статье разбирается детальный патогенез развития нарушений обмена углекислого газа. Дается краткий обзор методов диагностики гиперкапнии и гипокпапии.

Ключевые слова: дыхательная недостаточность, гиперкапния, гипокпапия, углекислый газ, сатурация.

✉Shtabnitkiy@gmail.com

Для цитирования: Штабницкий В.А. Нарушение обмена углекислого газа: особенности патогенеза и диагностики. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 88–91.

Carbon dioxide exchange violation: features of the pathogenesis and diagnosis

V.A.Shtabnitkiy✉

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;
Research Institute of Pulmonology of FMBA of Russia. 105077, Russian Federation, Moscow, ul. 11-ia Parkovaia, d. 32

Respiratory failure is a frequent and relevant complication of many diseases of the respiratory system and the cardiovascular and nervous systems. Acute and chronic respiratory failure is one of the adverse factors, and usually indicates the limit of the forecast for life. The ability to recognize early signs of respiratory insufficiency allows preventive treatment of respiratory disorders. For the correct choice of treatment, it is important to know the basic mechanisms of respiratory nedostatochnosti. V article understands detailed pathogenesis of carbon dioxide metabolic disorders. A brief review of diagnostic methods hypercapnia and hypocapnia.

Key words: respiratory failure, hypercapnia, hypocapnia, carbon dioxide, oxygen saturation.

✉Shtabnitkiy@gmail.com

For citation: Shtabnitkiy V.A. Carbon dioxide exchange violation: features of the pathogenesis and diagnosis. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 88–91.

Одним из фундаментальных свойств и функций респираторной системы является осуществление газообмена в легких – насыщение крови кислородом (O_2) и удаление углекислого газа (CO_2) из организма. Постоянство внутренней среды организма, или гомеостаз, является обязательным условием существования всех живых организмов. С точки зрения второго закона термодинамики жизнь – это процесс или система, вектор развития которой противоположен по направлению остальным «неживым» объектам Вселенной и направлен на уменьшение собственной энтропии. CO_2 – это один из ключевых метаболитов в организме, он образуется практически у всех живых существ, и удаление CO_2 является одной из основных функций не только дыхания, но и жизнедеятельности. Действительно, согласно определению жизни: «Жизнь есть способ существования белковых тел, существенным моментом которого является постоянный обмен веществ с окружающей их внешней природой, причем с прекращением этого обмена веществ прекращается и жизнь, что приводит к разложению белка» [1], обязательное условие функционирования живой клетки подразумевает обмен веществ, информации и энергии с окружающей средой. Данный постулат справедлив как для одно-, так и многоклеточных организмов. Нарушение обмена веществ, накопление продуктов обмена, нарушение целостности клеточной мембраны приводят к гибели клетки и, как это хорошо известно, становятся ключевым моментом в патогенезе многих заболеваний. В данной статье будет рассмотрен один из вариантов нарушения гомеостаза – гипо- и гиперкапния.

Терминологически гипо- и гиперкапния означают соответственно снижение и повышение парциального давления CO_2 в артериальной крови ($PaCO_2$). Нормальные показатели CO_2 в артериальной крови хорошо известны и составляют интервал в 10–35–45 мм рт. ст.

Гиперкапния

Известно, что показатель продукции CO_2 составляет в норме у здорового взрослого человека 180–230 мл/мин [2]. По большей части этот показатель постоянный и меняется только при повышении температуры, системном воспалении или изменении характера употребляемой пищи.

CO_2 , растворенный в венозной крови, поступает в малый круг кровообращения, где в легочной ткани происходит газообмен. Липофильность молекулы CO_2 во много раз выше, чем у O_2 , и он с легкостью переходит через альвеолокапиллярную мембрану в альвеолярное пространство. Переход осуществляется пассивно за счет градиента давления – парциальное давление CO_2 в смешанной венозной крови выше, чем в артериальной, и составляет 41–55 мм рт. ст. Парциальное давление CO_2 в альвеоле составляет 30–41 мм рт. ст. Таким образом, проходя через легочные капилляры, кровь отдает CO_2 в альвеолярное пространство, и парциальное давление CO_2 снижается на 10 мм рт. ст. [3].

В дальнейшем удаление CO_2 осуществляется за счет вентиляции легких (ВЛ). Нормальный показатель минутной вентиляции (MV) составляет 100 мл/кг в минуту, т.е. для взрослого мужчины для удаления CO_2 из альвеолярного пространства требуется MV около 7–8 л в минуту. Данная потребность легко осуществляется за счет дыхательного объема (Vt) 600–800 мл и частоты дыхания (f) 12–14 в минуту (MV – это произведение Vt на f: $MV=Vt \times f$). Не весь объем MV участвует в вентиляции альвеол (Va), поскольку MV складывается из произведения Va и вентиляции мертвого пространства (объем легких, не участвующий в газообмене). Обычно доля вентиляции мертвого пространства не превышает 1/3 от MV. В свою очередь, объем мертвого пространства (Vd) определяется не только «нормальными участками», не участвующими в газообмене (например, крупные бронхи и трахея), но и патологическими участками, в которых отсутствует кровоток (участок тромбоза). Таким образом, Va – это произведение f на разницу

между V_t и V_d : $V_a = f_x(V_t - V_d)$. При формировании феномена гиповентиляции вследствие разных причин (обструктивная и рестриктивная патология легочной ткани, увеличение объема мертвого пространства) снижается показатель V_a , что в свою очередь ведет к росту парциального давления CO_2 в альвеоле. При снижении градиента давления обмен CO_2 прекращается, однако продукция CO_2 будет постоянна, что приведет к росту парциального давления в венозной крови. Поскольку ВЛ продолжается, то элиминация CO_2 будет сохранена, но полноценно осуществлять удаление CO_2 уже будет невозможно. Будет наблюдаться рост парциального давления в артериальной крови, что является синонимом формирования дыхательной недостаточности (ДН).

Зависимость между $PaCO_2$ и V_a очевидна из этой физиологической формулы: $PaCO_2 = K \times VCO_2 / V_a$ (где K – респираторный коэффициент, VCO_2 – продукция CO_2). Таким образом, формирование гиперкапнии является следствием невозможности легких к удалению CO_2 . А нарушение элиминации CO_2 связано обратной математической связью с V_a , которая, в свою очередь, зависит от общей MV и доли V_d .

Развитие ДН, связанной с накоплением CO_2 (ДН 2-го типа, или вентиляционная ДН – ВДН), всегда сопровождается не только гиперкапнией, но и гипоксемией. Механизм формирования гипоксемии при ВДН не связан вентиляционно-перфузионными нарушениями, шунтированием крови или нарушением диффузии через альвеолокапиллярную мембрану. Хотя все эти причины, порознь или вместе, могут встречаться у таких больных, но тогда корректно было бы говорить о сочетании двух типов ДН – паренхиматозной и вентиляционной. Гипоксемия у пациентов с изолированной ВДН всегда связана с накоплением CO_2 , что хорошо видно из упрощенного уравнения альвеолярного газа: $PaO_2 = FiO_2 \times (P_{atm} - P_{H_2O}) - 1,25 \times PaCO_2$ (где PaO_2 – парциальное давление O_2 на поверхности альвеолы, P_{atm} – атмосферное давление, P_{H_2O} – давление водяных паров, FiO_2 – фракция кислорода во вдыхаемом воздухе) [5]. Из уравнения очевидна обратная зависимость между $PaCO_2$ и парциальным давлением O_2 в альвеоле. Действительно, при гиперкапнии увеличивается парциальное давление CO_2 в альвеоле, что приводит к снижению парциального давления O_2 в альвеолярном воздухе, а, как известно, переход O_2 также осуществляется по градиенту давления. Позволим себе напомнить, что в альвеолярном воздухе парциальное давление O_2 колеблется от 99 до 110 мм рт. ст., тогда как в смешанной венозной крови парциальное давление O_2 составляет 40–50 мм рт. ст. Кроме того, следует учитывать альвеоло-артериальный градиент для O_2 , который в норме составляет не более 10 мм рт. ст. (но повышается только при ДН 1-го типа).

Таким образом, при снижении PaO_2 до 60 мм рт. ст. и менее такая альвеола перестает участвовать в газообмене (если только парциальное давление O_2 в смешанной венозной крови также не снижается), так как для этого необходим градиент давления в 10 мм рт. ст. и более. К счастью, не все альвеолы находятся в одинаковых условиях, всегда есть участки легких с лучшими показателями вентиляции, где газообмен будет продолжаться. Оксигенированная кровь из хорошо вентилируемых альвеол будет смешиваться с кровью, не насыщенной O_2 , что будет приводить к гипоксемии и снижению сатурации гемоглобина при помощи O_2 (SpO_2) [6].

Немаловажным фактом в патогенезе ДН является отсутствие линейной зависимости между парциальным давлением O_2 в артериальной крови и SpO_2 . При падении парциального напряжения O_2 не происходит пропорционального падения сатурации, позже, при незначительном падении парциального напряжения O_2 , наблюдается резкое и значительное снижение показателя сатурации.

В организме был сформирован защитный механизм для коррекции гипоксемии, который называется гипоксической вазоконстрикцией, или рефлексом Эйлера–Лиле-странда. Рефлекс заключается в селективной вазоконстрикции артериолы малого круга кровообращения в ответ на снижение PaO_2 [3]. Таким образом, кровоток перераспределяется в область хорошо вентилируемых альвеол и степень гипоксемии снижается.

Длительная гипоксическая вазоконстрикция приводит к гипертрофии мышечного слоя, пролиферации фибробластов в стенке сосудов малого круга кровообращения, что, в свою очередь, приводит к формированию хорошо известного феномена легочной гипертензии (по классификации Всемирной организации здравоохранения – легочная гипертензия, связанная с легочными заболеваниями). Исходом легочной гипертензии является формирование легочного сердца и правожелудочковой сердечной недостаточности (СН) [4].

Для понимания механизмов развития гиперкапнии и ДН следует остановиться на механизмах регуляции ВЛ. Как хорошо известно, ВЛ осуществляется за счет работы дыхательных мышц, которые обеспечивают амплитуду дыхания и ее частоту. V_t , который в норме у взрослого человека составляет 400–800 мл (8–10 мл/кг), с помощью усилия дыхательной мускулатуры, при максимальном вдохе можно произвольно увеличить до жизненной емкости легких в 3–5 л (а у спортсменов даже больше). Следовательно, в необходимых моменты легкие могут принять в себя объем воздуха, в 10 раз превышающий привычный [7]. Данная возможность необходима человеку для адаптации к высоким потребностям в вентиляции в период выполнения тяжелой физической работы или во время болезни. Кроме этого, способность к увеличению ВЛ осуществляется также за счет увеличения f таким образом, что максимальная ВЛ (или максимальная MV) составляет в норме 80–150 л в минуту, что также в 10 раз превышает показатель MV легких в состоянии покоя. Возможность увеличения MV легких существует благодаря хорошо развитым основным и вспомогательным дыхательным мышцам, их скоординированной работе и свойствам легочной ткани, которая имеет хорошие показатели растяжимости и низкий показатель сопротивления дыхательных путей (ДП).

Любой патологический процесс, затрагивающий легочную ткань, приводит к нарушению растяжимости легких (воспаление, фиброз, отек легких и т.д.) или механизма выдоха (снижение эластичности при эмфиземе); кроме того, любой воспалительный процесс в бронхах приводит к сужению просвета ДП, что увеличивает сопротивление на вдохе и выдохе (уменьшение просвета бронха в 2 раза увеличивает сопротивление в 16 раз). Все эти изменения, приводят к повышению цены дыхания и нагрузки на дыхательную мускулатуру. Снижаются возможности для увеличения частоты и глубины дыхания, при развитии утомления дыхательных мышц пациенты начинают ощущать одышку – специальное «охранное» ощущение, которое сигнализирует человеку об усталости дыхательной мускулатуры [8]. В определенный момент заболевания, как правило, при снижении спирометрических показателей менее 1 л, у больного начинает формироваться ДН по описанным нами механизмам. Данный эпизод может носить характер острого инфекционного обострения или протекать исподволь, в любом случае будут зафиксированы рост парциального давления CO_2 , пропорциональное падение парциального давления O_2 и SpO_2 . В зависимости от остроты процесса можно будет говорить о развитии острой или хронической ДН.

Регуляция процесса дыхания осуществляется при участии дыхательного центра (ДЦ), который расположен в продолговатом мозге. В ДЦ поступает информация от хемо- и барорецепторов о парциальном давлении O_2 и CO_2 ,

об уровне pH в спинномозговой жидкости, а также от проприорецепторов дыхательных мышц. Задачей работы ДЦ является поддержание необходимого гомеостаза – уровня O_2 , CO_2 и pH. В случае нарастания уровня CO_2 , падения pH или уровня O_2 ДЦ активизируется и дает команду дыхательным мышцам увеличить частоту и/или амплитуду дыхания. С другой стороны, задачами ДЦ также являются поддержание нормальной работоспособности дыхательных мышц и предотвращение их чрезмерного утомления. В случае поступления сигнала от проприорецепторов мышц в ДЦ возникает защитная реакция в виде появления ощущения одышки, которое заставляет человека прекратить нагрузку и занять наиболее выгодное положение для дыхания [8, 9]. Таким образом, у пациентов со слабостью дыхательной мускулатуры или при развитии клинической ситуации, когда дыхательные мышцы не могут обеспечить адекватной ВЛ, в условиях изменения механических свойств легочной ткани (растяжимость и сопротивление ДП) формируется ситуация, когда в ДЦ одновременно поступает сигнал и о нарушении газового состава артериальной крови, и об утомлении дыхательных мышц. В данной ситуации чаще всего происходит адаптация работы ДЦ к уровню гиперкапнии и прекращается излишняя активация дыхательных мышц. Так, организм перестает пытаться поддержать нормальный уровень pH и $PaCO_2$ ценой сохранения функции дыхательной мускулатуры. В такой ситуации у пациента наблюдаются гиперкапния, респираторный ацидоз, при этом он не чувствует сильной одышки, так как за счет снижения активности ДЦ уменьшается нагрузка на дыхательные мышцы. Данные адаптационные изменения часто встречаются у больных с хронической ВДН.

Обязательным компонентом гиперкапнии является развитие респираторного ацидоза. Молекула CO_2 , растворенная в крови, взаимодействует с молекулой воды с формированием угольной кислоты. Угольная кислота диссоциирует на ион водорода и ион гидрокарбоната. Накопление CO_2 напрямую связано с падением pH и формированием так называемого респираторного ацидоза.

В организме в ответ на падение pH формируется активация буферных систем крови. Накопление иона гидрокарбоната, связанное с усиленной реабсорбцией в почечных канальцах, приводит к дополнительному связыванию ионов водорода и изменению уровня pH в нормальную сторону. Избыток ионов гидрокарбоната практически всегда указывает на длительную гиперкапнию у пациентов с хронической ДН.

Диагностика

«Золотым стандартом» диагностики гиперкапнии и ДН является проведение исследования газового состава артериальной крови. Анализ дает информацию о текущем парциальном давлении O_2 и CO_2 , уровне pH и концентрации ионов гидрокарбоната. Однако анализ дает информацию лишь о наличии ДН в текущий момент. Очень часто развитию ВДН предшествует формирование дыхательных нарушений во сне. Для диагностики ДН во сне предусмотрено два подхода – неинвазивное определение парциального давления CO_2 или SpO_2 . Для определения уровня CO_2 в динамике наиболее оптимальным методом является чрескожное измерение уровня CO_2 . Данная методика с большей степенью достоверности и соответствия позволяет получить данные об изменении уровня парциального давления CO_2 в динамике [11]. Другим способом является неинвазивное измерение парциального давления CO_2 в выдыхаемом воздухе ($PetCO_2$). Парциальное давление в выдыхаемом воздухе соответствует парциальному давлению в альвеолярном воздухе, однако с учетом вентиляции мертвого пространства, где газообмен не происходит, парциальное давление в выдыхаемом воздухе может быть занижено. Особенно у пациентов с большим Vd в такой си-

туации использование показателя $PetCO_2$ может привести к получению псевдонормальных результатов, что приведет к неправильной тактике лечения [12]. В любом случае исследование уровня CO_2 в динамике наиболее оптимально проводить ночью, во время сна. Это связано с тем, что дыхательные мышцы во сне расслаблены, а диафрагма движется с меньшей амплитудой и частотой. Измерение сатурации также имеет смысл только в динамике, ночью, во время сна. Однократное падение сатурации и изменение PaO_2 может быть связано со множеством причин и не позволяет судить о степени и тяжести гиперкапнии, хотя и связано с гиперкапнией напрямую. Длительное мониторирование сатурации является оптимальным способом скрининга ДН. Технически метод является наиболее простым и позволяет выявить длительные эпизоды падения сатурации, которые у больных с факторами риска нарушения Va (хроническая обструктивная болезнь легких, ожирение, кифосколиоз, нейромышечная патология) являются ранним проявлением ДН во сне, связанной с накоплением CO_2 [13]. О давности гиперкапнии позволяет судить анализ кислотно-щелочного состояния (КЩС) артериальной крови – нормальный уровень pH и избыток HCO_3^- говорят о компенсированном ацидозе, т.е. ситуации, длительностью не несколько часов, а несколько дней и более. Кроме того, высокий уровень гемоглобина будет отображать компенсаторные изменения при длительной гипоксемии, что также указывает на длительный характер течения ДН. Аналогичными признаками длительного течения хронической ДН является развитие легочной гипертензии и признаков хронического легочного сердца.

Гипокапния

Наряду с формированием гиперкапнии при патологии респираторной системы часто встречается и гипокапния. Гипокапния определяется как снижение парциального давления CO_2 менее 35 мм рт. ст. В отличие от гиперкапнии гипокапния не всегда соответствует патологии легких, но всегда отображает состояние гипервентиляции, когда за минуту времени объем вентиляции превышает необходимый и парциальное давление CO_2 в альвеоле снижается. Это приводит к увеличению градиента, по которому происходит газообмен, что, свою очередь, приводит к снижению $PvCO_2$ (парциальное давление углекислого газа в центральной венозной крови) и затем – $PaCO_2$. Наблюдается феномен гипокапнии.

Среди причин, которые приводят к развитию гипокапнии, выделяют патологические, связанные с ДН или СН, и расстройства дыхания, которые могут иметь под собой патологическую или психологическую причину. Так, развитие гипокапнии во многих случаях наблюдается у пациентов с острой и хронической гипоксемической ДН. В данном случае гипокапния носит компенсаторный характер. При СН также может наблюдаться ДН 1-го типа за счет интерстициального и альвеолярного отека легких, который приводит к нарушению диффузионной способности альвеолокапиллярной мембраны, вентиляционно-перфузионному разобщению или шунтированию крови [14]. Кроме того, острая и хроническая СН приводят к нарушению кровоснабжения ДЦ, который теряет способность точно контролировать уровень CO_2 , в такой ситуации гипокапния усугубляется, часто осложняется развитием периодического дыхания Чейна–Стокса и синдромом центрального апноэ [15]. Поражение ДЦ вследствие нарушения мозгового кровообращения или наличия объемных образований также может приводить к расстройствам вентиляции разного генеза, в том числе с формированием гипокапнии и гипервентиляции. Известным проявлением невроза является гипервентиляционный синдром (ГВС), обязательным проявлением которого становится наличие гипокапнии [16].

Развитие ДН 1-го типа не связано с нарушением Va, однако всегда сопровождается гипоксемией и гипокапнией или нормокапнией. Среди причин ДН 1-го типа выделяют: дыхание воздухом с низким парциальным давлением O₂ (нахождение в высокогорье), вентиляционно-перфузионное разобщение, нарушение диффузионной способности альвеолокапиллярной мембраны и шунтирование крови. Во всех случаях, за исключением тяжелых случаев шунтирования, у пациентов развивается гипоксемия, однако элиминация CO₂ не нарушается и компенсаторная гипервентиляция способствует выведению чрезмерного количества CO₂, что приводит к развитию гипокапнии. ДЦ не может нормализовать концентрацию CO₂, так как снижение MV привело бы к ухудшению газообмена и ДН. Лишь при развитии утомления дыхательных мышц могут произойти нормализация уровня CO₂ и даже развитие гиперкапнии; такое состояние, как правило, является очень серьезным осложнением и требует незамедлительной терапии и проведения респираторной поддержки.

У пациентов с СН существует несколько причин для развития гипокапнии, среди них отек легких и, соответственно, перечисленные нами факторы ДН. Кроме того, падение сердечного выброса приводит к нарушению кровоснабжения структур головного мозга. В такой ситуации ДЦ не может адекватно реагировать на изменения гомеостаза и к дыхательным мышцами поступают неравнозначные импульсы, которые характеризуются периодами гипер-, гиповентиляции и апноэ. Развивается дыхание Чейна–Стокса, как правило, при анализе КЩС выявляется гипокапния. Аналогичные изменения развиваются и при поражении головного мозга иного генеза, в том числе нарушении мозгового кровообращения, наличии объемных образований.

ГВС является комплексным заболеванием, к развитию которого приводят как психологические факторы, так и особенности реагирования ДЦ, у больных вследствие панических атак формируется гипервентиляция, что приводит к падению уровня CO₂. Гипокапния обладает рядом симптомов – похолодание конечностей, головокружение, страх, покалывание в конечностях, которые могут негативно восприниматься пациентом, приводя к большему возбуждению и нарастанию проявлений гипокапнии.

В диагностике гипокапнии важно уделять внимание поиску причины развития данного состояния. Следует обратить особое внимание на проблему ДН, которая может манифестировать легкой гипоксемией и гиперкапнией. В рутинном обследовании важно исключить наличие альвеолярной инфильтрации и патологии легочного интерстиция. При проведении исследования КЩС артериальной крови важно определять не только показатели газообмена, но и индексы оксигенации. Так, снижение показателя PaO₂/FiO₂ (индекс оксигенации, отношение парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции кислорода во вдыхаемом воздухе) и рост показателя Pa-aO₂ (альвеоло-артериальный градиент, разница между парциальным давлением кислорода в альвеолярном газе и артериальной крови) будут указывать на патологию легочных паренхимы или альвеолокапиллярной мембраны, у больных с наличием внутрилегочных или внелегочных шунтов будет отмечаться рост показателя Qs/Qt (фракция шунта, отношение крови, которая проходит через легочные и внелегочные шунты, к общему объему крови, проходящему через малый круг кровообращения). Методом выбора оценки СН является эхокардиография с определением типа СН, фракции выброса и неинвазивным определением параметров центральной гемодинамики. Важным может оказаться мониторинг уровня pro-BNP, который яв-

ляется высокоспецифичным маркером СН. В диагностике ГВС важны рутинная консультация психолога и проведение исследования уровня выдыхаемого CO₂.

Заключение

Таким образом, гиперкапния является одним из ключевых проявлений ДН. Развитие гиперкапнии связано с формированием гиповентиляции вследствие обструктивной или рестриктивной патологии, роста Vd и утомления дыхательных мышц. Диагноз гиперкапнии и гиперкапнической ДН может быть основан на анализе КЩС артериальной крови или неинвазивном мониторинговании парциального давления CO₂. Дополнительно можно оценивать динамику изменения показателя сатурации, но она обладает меньшей специфичностью и не всегда соответствует изменению парциального давления CO₂.

Гипокапния, соответственно, является важной и частой находкой у больных с хронической ДН по гипоксемическому типу, но в отличие от пациентов с ВДН изменение уровня CO₂ является вторичным по отношению к падению парциального давления O₂. Уровень гипокапнии не может стать критерием для оценки степени тяжести гипоксемической ДН. Однако он становится важным проявлением заболеваний с расстройством центральной регуляции дыхания, у пациентов с СН гипокапния может быть связана с формированием дыхания Чейна–Стокса. Наконец, при отсутствии органической причины гипокапния может быть проявлением достаточно распространенного ГВС, который может сопровождаться развитием неприятных симптомов в виде одышки, панических атак. В отличие от больных с ДН при ГВС не будет наблюдаться снижения индекса оксигенации и альвеоло-артериального градиента.

Литература/References

1. Энгельс Ф. Диалектика природы. М., 1975. / Engel's F. Dialektika prirody. M., 1975. [in Russian]
2. Зильбер А.П. Дыхательная недостаточность. М.: Медицина, 1989. / Zil'ber A.P. Dykhatel'naia nedostatocnost'. M.: Meditsina, 1989. [in Russian]
3. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека. М.: Мир, 1996. / Shmidt R., Tevs G. Fiziologija cheloveka. M.: Mir, 1996. [in Russian]
4. Simonneau G, Robbins IM et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2009; 54: S43–54.
5. Conkin J. Equivalent Air Altitude and the Alveolar Gas Equation. Aerosp Med Hum Perform. 2016; 87 (1): 61–4. DOI: 10.3357/AMHP.4421.2016.
6. Beck KC, Johnson BD, Olson TP, Wilson TA. Ventilation-perfusion distribution in normal subjects. J Appl Physiol (1985) 2012; 113 (6): 872–7.
7. Rafferty GF, Lou Harris M, Polkey MI et al. Effect of hypercapnia on maximal voluntary ventilation and diaphragm fatigue in normal humans. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160 (5 Pt. 1): 1567–71.
8. Romer LM, Polkey MI. Exercise-induced respiratory muscle fatigue: implications for performance. J Appl Physiol (1985) 2008; 104 (3): 879–88.
9. Burton MD, Kazemi H. Neurotransmitters in central respiratory control. Respir Physiol 2000; 122 (2–3): 111–21.
10. Poon CS, Tin C, Song G. Submissive hypercapnia: Why COPD patients are more prone to CO₂ retention than heart failure patients. Respir Physiol Neurobiol 2015; 216: 86–93.
11. Bauman KA, Kurili A, Schmidt SL et al. Home-based overnight transcutaneous capnography/pulse oximetry for diagnosing nocturnal hypoventilation associated with neuromuscular disorders. Arch Phys Med Rehabil 2013; 94 (1): 46–52.
12. Raser CC, Gewehr PM, Domingues AM. PET(CO₂) measurement and feature extraction of capnogram signals for extubation outcomes from mechanical ventilation. Physiol Meas 2015; 36 (2): 231–42.
13. Paschoal IA, Villalba Wde O, Pereira MC. Chronic respiratory failure in patients with neuromuscular diseases: diagnosis and treatment. J Bras Pneumol 2007; 33 (1): 81–92.
14. Iscoe S, Fisher JA. Hyperoxia-induced hypocapnia: an underappreciated risk. Chest 2005; 128 (1): 430–3.
15. AlDabal L, BaHammam AS. Cheyne-stokes respiration in patients with heart failure. Lung 2010; 188 (1): 5–14.
16. Sikter A, Frecska E, Braun IM et al. The role of hyperventilation: hypocapnia in the pathomechanism of panic disorder. Rev Bras Psiquiatr 2007; 29 (4): 375–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Штабницкий Василий Андреевич – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии педиатрического фака ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, науч. сотр. ФГБУ НИИ пульмонологии.
E-mail: Shtabnitskiy@gmail.com

Противоречивые аспекты современных представлений о проблеме хронического тонзиллита

С.Я.Косяков^{✉1}, И.Б.Анготова¹, Д.П.Поляков², А.А.Мулдашева¹

¹ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1;

²ФГБУ Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России. 123182, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 30, корп. 2

Простая форма хронического тонзиллита (ХТ) базируется на субъективных признаках, не поддающихся цифровой оценке, что приводит к ошибочным диагнозам и, соответственно, неэффективности проводимого лечения. В данной статье проведен анализ литературы по изучению этиологии и лечения ХТ с позиции доказательной медицины, рассмотрены наиболее часто используемые классификации ХТ.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, классификация тонзиллита.

✉serkosykov@yandex.ru

Для цитирования: Косяков С.Я., Анготова И.Б., Поляков Д.П., Мулдашева А.А. Противоречивые аспекты современных представлений о проблеме хронического тонзиллита. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (12): 92–95.

Controversial aspects of modern ideas about the problem of chronic tonsillitis

S.Ya.Kosyakov^{✉1}, I.B.Angotoeva¹, D.P.Polyakov², A.A.Muldasheva¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1;

²Research and Clinical Center of Otorhinolaryngology. 123182, Russian Federation, Moscow, Volokolamskoe sh., d. 30, korp. 2

The simple form of chronic tonsillitis (CT) is based on subjective symptoms not amenable to digital assessment, which leads to erroneous diagnoses and consequently the ineffectiveness of the treatment. This article analyzes the literature on the study of the etiology and treatment of CT with evidence-based medicine, and also describes the most commonly used classification of CT.

Key words: chronic tonsillitis, tonsillitis classification.

✉serkosykov@yandex.ru

For citation: Kosyakov S.Ya., Angotoeva I.B., Polyakov D.P., Muldasheva A.A. Controversial aspects of modern ideas about the problem of chronic tonsillitis. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (12): 92–95.

Актуальность

По поводу патологии небных миндалин в российских публикациях чаще встречаются понятия «ангина» и «хронический тонзиллит» (ХТ). В зарубежной литературе чаще используют термины «острый тонзиллофарингит» (ОТФ) и ХТ.

Определение ХТ в отечественных и англоязычных публикациях также звучит по-разному. Б.С.Преображенский дал следующее определение ХТ: это стойкое хроническое воспаление небных миндалин, характеризующееся у подавляющего большинства больных рецидивирующими обострениями в виде ангин и общей токсико-аллергической реакцией [1]. Но что имел в виду Б.С.Преображенский в этом определении ХТ под понятием «стойкое воспаление небных миндалин»? Если имелась в виду ангина, то к ангине трудно применить понятие «стойкое воспаление». Ангина, как правило, разрешается за 1-ю неделю. Возможно, под ХТ Б.С.Преображенский понимал повторяющиеся ангины и возникающие за ними последствия для организма. В.Т.Пальчун указывает, что при ХТ небные миндалины являются очагом инфекции, а организм человека в свою очередь начинает воспринимать процесс, происходящий в небных миндалинах, как чужеродный и запускает аутоиммунные процессы [2]. Однако показатели системного иммунитета, как правило, изменяются несущественно и носят транзиторный характер [3, 4]. Специфичных показателей для доказательств аутоиммунного характера воспаления при ХТ пока не выявлено, а значит, не доказана полностью теория аутоиммунного воспаления. Возникает вопрос: переходит ли процесс рецидива ангин (рецидивирующий тонзиллофарингит) в ХТ на самом деле?

Европейское общество оториноларингологов определяет ХТ как наличие инфекции и/или воспаления в ротоглотке или миндалинах не меньше 3 мес. Причем европейские эксперты настаивают на том, что диагноз ХТ устанавливается только на клинических данных. Косвенным при-

знаком наличия ХТ может служить то, что боли в горле проходят во время приема системных антибиотиков, но после их отмены симптомы возвращаются [5].

Данные по распространенности ХТ в России резко отличаются в зависимости от времени проведения и региона исследования. Большинство авторов, как правило, цитируют других либо приводят статистические данные только одного лечебного учреждения за 1–3 года работы [6, 7]. Более того, остается непонятным, по каким критериям верифицировался данный диагноз в том или ином исследовании. Таким образом, мы не располагаем достоверными данными по распространенности ХТ у детей и взрослых в России.

Актуальность проблемы ХТ обоснована противоречивостью мнений по поводу диагностики и тактики лечения данных заболеваний. Достаточно вспомнить, что длительное время в России параллельно существуют две классификации тонзиллита: Б.С.Преображенского и В.Т.Пальчуна (1965 г.) и И.Б.Солдатова (1975 г.), которые сформулированы несколько десятков лет назад. Устоявшиеся клинические критерии диагностики создавались в период описательной медицины, а с приходом доказательной медицины не изменились. Например, признаки, на которых основывается диагноз простой формы ХТ, являются субъективными и зависят в большой степени от индивидуального восприятия врача.

Классификация Преображенского–Пальчуна более популярна. По Б.С.Преображенскому, ХТ имеет 2 клинические формы – простую и токсико-аллергическую (ТАФ), в последней различают 2 степени выраженности интоксикации. Однако включение термина «аллергический» представляется не совсем обоснованным [1], так как аллергическое воспаление – это повышенная чувствительность человеческого организма, вызванная воздействием антигенов, проявляющееся иммуноглобулин Е-опосредованным воспалением. Каждая форма ХТ, по Б.С.Преображенскому, имеет свои характеристики и определяет лечебную такти-

ку, но критерии, по которым врачу необходимо определить форму ХТ, очень субъективны. Например, автор классификации не определяет, какое количество ангин за 1 год можно считать за понятие «частые ангины», и не указывает, что эпизод ангины должен фиксироваться врачом. Токсико-аллергическая форма разделена на 1 и 2-ю степени (ТАФ 1 и ТАФ 2). При описании критериев, характерных для ТАФ 1, авторы не указали, какие именно функциональные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы и какие именно лабораторные показания носят транзиторный характер (т.е. критерии субъективны). Также не установлены временные рамки транзиторности этих нарушений. По Преображенскому–Пальчуну, наличие «ревматизма, инфекционного артрита, приобретенных заболеваний сердца, мочевыделительной системы, суставов и других органов и систем инфекционно-аллергической природы» сразу же позволяет поставить диагноз ХТ, ТАФ 2. Но эти заболевания, при их адекватных современных названиях: «острая ревматическая лихорадка», «постстрептококковый гломерулонефрит», «инфекционный неспецифический полиартрит», PANDAS – Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Associated with Streptococcal Infection («детские аутоиммунные нейropsychические расстройства, связанные со стрептококковой инфекцией»), «расстройства движения» (хорея, тики, дистония, паркинсонизм), «психические нарушения» (особенно эмоциональные, расстройства сна), – являются аутоиммунными, или «поздними», осложнениями стрептококковой инфекции, которая может возникнуть после однократно перенесенной ангины в отсутствие ХТ [8]. По большому счету разработчики классификации считают, что эпизоды ангины являются причинами изменений небных миндалин, что ведет к развитию ХТ. Однако существует большая группа пациентов с диагнозом «простая форма ХТ», у которых в анамнезе не было установлено ни одной ангины. По классификации Преображенского–Пальчуна при простой форме ХТ в 96% случаев должны быть частые ангины (т.е. острые тонзиллофарингиты, вызванные *Streptococcus pyogenes*). Но это называется «рецидивирующий стрептококковый тонзиллофарингит», что не тождественно ХТ. Например, при внутрисемейном заражении по типу «пинг-понга» могут быть многократные стрептококковые ангины на абсолютно «девственных» (без единого признака ХТ) миндалинах [9].

С другой стороны, термин «обострение ХТ», возможно, не тождествен «острому стрептококковому тонзиллофарингиту». Это зачастую скопление пробок в лакунах, дренирование которых нарушено в связи со склеротическим процессом вследствие именно хронического воспаления и, вероятно, не связано с *S. pyogenes*.

И.Б.Солдатов выделяет компенсированную и декомпенсированную формы ХТ [10]. Само по себе понятие «компенсация» в отношении ХТ остается весьма условным, поскольку никакой компенсации (т.е. восстановления здорового состояния) хронического воспаления, функции или чего-либо еще в миндалинах и организме не происходит. Признаки декомпенсации ХТ И.Б.Солдатовым указаны те же, что и при ТАФ ХТ по Б.С.Преображенскому. Обе классификации объединяет то, что они субъективны и одни и те же состояния небных миндалин названы разными терминами.

Американская классификация по J. Byron (2001 г.) [11] выглядит следующим образом: ОТФ, рецидивирующий тонзиллит – от 4 до 7 эпизодов острого тонзиллита в течение 1 года, ХТ, обструктивная гиперплазия небных миндалин.

В этой классификации использованы критерии R.Centor [12] для определения эпизода ОТФ бактериальной этиологии, так как считается невозможным достоверно дифференцировать ОТФ вирусной и бактериальной природы. Главный симптом – боль в горле – будет присутствовать в

обоих случаях. К критериям R.Centor относятся: фебрильная лихорадка, налет или экссудат в небных миндалинах, болезненность передних шейных лимфатических узлов, отсутствие насморка и кашля. Насморк и кашель косвенно являются признаком ОТФ вирусной природы. Если у пациента врач регистрирует 2 и более из перечисленных признаков, то вероятнее всего он имеет дело с бактериальным ОТФ. Однако имеется большое число работ, опровергающих высокую диагностическую ценность шкалы R.Centor. Этиологическая расшифровка с помощью экспресс-теста на β -гемолитический стрептококк группы А или культурального бактериологического исследования материала с небных миндалин в настоящее время признана «золотым стандартом» диагностики ОТФ.

Американские оториноларингологи выделяют ХТ по следующим клиническим признакам: постоянная боль в горле, неприятный запах изо рта, пробки, перитонзиллярная эритема, шейный лимфаденит [11].

Этиология

В последнем американском руководстве по ХТ указываются следующие причины хронического воспаления миндалин [5]: вирусы (например, вирус Эпштейна–Барр), бактерии, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), аллергия, астма.

Однако, употребляя слово «инфекция» в определении ХТ, зарубежные эксперты не объясняют механизма возможного влияния гастроэзофагеальной рефлюкса (ГЭР), аллергии и астмы как причин хронической инфекции в небных миндалинах. Каким образом ГЭР, аллергия и астма способствуют инфекционному поражению лимфоидной ткани? Являются ли эти факторы предрасполагающими или активно участвующими в патогенезе ХТ?

В связи с этим обращаем внимание на то, что ХТ и рецидивирующий стрептококковый тонзиллофарингит – это два абсолютно разных патологических состояния небных миндалин.

Зарубежные публикации подчеркивают, что в небных миндалинах находится нормальная микрофлора, представленная α -гемолитическими стрептококками, γ -гемолитическими стрептококками, анаэробными микроорганизмами, которые не требуют лечения и не вызывают клинику ни ХТ, ни ОТФ [13].

Роль *S. pyogenes* при ХТ остается спорной. Участие *S. pyogenes*, как и любого другого микроба, нельзя теоретически исключить в развитии ХТ. Однако, по данным зарубежных авторов, в небных миндалинах при ХТ у взрослого населения выявляется полимикробный бактериальный состав с *Streptococcus haemolyticus*- α и β , *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Bacteroides. H. influenzae* выявляется чаще всего при гипертрофии небных миндалин и аденоидов [14]. В 2007 г. A.Swidzinski и соавт. установили, что у пациентов с аденоотонзиллярной патологией могут выявляться множественные признаки очаговой гнойной инфекции в аденоидной ткани или ткани небных миндалин в виде микроабсцессов, нарушение целостности поверхности миндалин в виде микротрещин. В гнойном очаге могут определяться как патогенные и условно-патогенные, так и комменсальные микроорганизмы, которые могут быть защищены либо воспалительными инфильтратами или лимфатической тканью, которая окружает их, либо бактерии могут быть включены в макрофаги и, таким образом, недоступны для стандартного микробиологического изучения. Авторы предполагают, что хронический аденоотонзиллит может быть скорее следствием инфекций, вызванных участием нескольких патогенных, условно-патогенных и комменсальных микроорганизмов [15].

В настоящее время рассматривается вопрос о влиянии биопленок на течение хронического инфекционного процесса в аденоотонзиллярной ткани. Так, в 2007 г. в Италии

J.Galli и соавт. обнаружили в образцах аденоидной ткани и тканей небных миндалин у детей с хронической адено-тонзиллярной патологией прикрепленные к поверхности ткани кокки, организованные в биопленки. Авторы исследования предполагают, что обнаруженные бактериальные биопленки на поверхности небных миндалин и аденоидной ткани могут помочь объяснить трудности эрадикации бактерий, принимающих участие в этих хронических инфекционных процессах [16]. Доказано, что при рецидивирующем тонзиллите и ХТ бактериальные возбудители заболевания могут располагаться внутри клеток, что делает консервативное лечение не всегда эффективным. Для обнаружения и идентификации внутриклеточно расположенных микроорганизмов могут применяться полимеразная цепная реакция, гибридизация *in situ* (FISH-метод). Так, доказано внутриклеточное расположение *S. aureus* [17], *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae* и *Moraxella catarrhalis* [18], *S. pyogenes* [19]. В настоящее время не существует доступного и достоверного метода исследования присутствия микроорганизмов в тканях небных миндалин. Во всех проведенных исследованиях не удалось выявить один патогенный микроорганизм, который бы вызывал клинику ХТ. Возможно, что клинику ХТ может вызвать любой микроорганизм, в том числе и условно-патогенный, находящийся в ротоглотке, при определенных условиях, которые способствуют воспалению в ткани небных миндалин. Одним из этих условий может оказаться ларингофарингеальный рефлюкс (ЛФР).

Лечение

За рубежом и в России диагноз ХТ устанавливается только клинически. Но в США при перечисленных клинических признаках проводят исследования для исключения астмы, ГЭРБ, аллергии. Ревмопробы и исследования иммунологического статуса не проводятся.

В России принято консервативное и хирургическое лечение ХТ. К консервативному лечению ХТ относят промывания лакун миндалин, системную антибиотикотерапию, введение системных антибиотиков и пробиотиков в строуму небных миндалин, физиотерапевтическое лечение, которые не имеют доказательных данных по эффективности их применения, полученных в результате рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [20–22].

Существуют доказательства о неэффективности системной антибиотикотерапии при ХТ. В исследовании, которое было основано на изучении бактериологического состава с поверхности небных миндалин у 30 детей, перенесших их удаление, выявили, что антибиотики, предписанные за 6 мес до операции, не изменяют бактериологию миндалин к моменту тонзиллэктомии [23].

Иностранные публикации в основном содержат информацию по хирургическому лечению ХТ, которое проводится только строго по показаниям [5]:

- подозрение на злокачественный процесс небных миндалин;
- случаи синдрома обструктивного апноэ сна;
- очень редко проводят тонзиллэктомию при упорном неприятном запахе изо рта из-за пробок в лакунах миндалин.

Не является показанием для удаления небных миндалин носительство *S. pyogenes*, которое наблюдается при положительном культуральном посеве или положительном Стрепгаесте, но без клиники ОТФ и без изменений иммунологического статуса [9].

В России большинство врачей ориентируются на показания, описанные у В.Т.Пальчуна. К ним относятся:

- простая форма ХТ и ТАФ ХТ 1-й степени при отсутствии эффекта от 2 курсов консервативного (медикаментозного и физиотерапевтического) лечения;

- ТАФ ХТ 2-й степени;

- ХТ с осложнениями, тонзиллогенный сепсис [24].

Эффективность тонзиллэктомии многие годы обсуждаются в отечественной и зарубежной литературе, сравниваются методы удаления небных миндалин, и этому посвящено несколько Кохрановских обзоров, установивших отсутствие точных данных о преимуществе какого-либо из методов тонзиллэктомии [25].

По данным последних нескольких лет, количество тонзиллэктомий у взрослых в США снизилось [2]. Снижение показателей тонзиллэктомии, возможно, связано с полученными новыми данными о роли небных миндалин в организме. При удалении небных миндалин нарушается выработка секреторного иммуноглобулина А, необходимого для иммунологической защиты верхних дыхательных путей [2]. Кроме того, при изучении последствий тонзиллэктомии было обнаружено, что женщины, перенесшие двустороннюю тонзиллэктомию в детстве, чаще страдают раком молочной железы в постменопаузальном периоде, чем те женщины, которым удалось сохранить небные миндалины [26].

D.Witsell и соавт. сообщают об эффективности проведенной тонзиллэктомии [2]. Тем не менее короткий период наблюдения за отдаленными результатами, отсутствие контрольной группы исследования (пациентов с рецидивирующим тонзиллитом или ХТ, которые не подвергались операции) у большинства европейских и американских оториноларингологов вызывают беспокойство относительно надежности полученных результатов [5]. Таким образом, вопрос о целесообразности удаления небных миндалин остается открытым. В истории были периоды как интенсивной хирургической активности, так и другая крайность – всяческое сохранение большого органа с обоснованием его якобы защитной функции, несмотря на патологическое состояние. Это привело к тому, что реальность статистики об эффективности тонзиллэктомии нет, так как группы пациентов с диагнозом ХТ на самом деле не являются однородными. Туда входят как пациенты с действительно первичным поражением миндалин, так и вторичным поражением, например за счет ЛФР, что в большинстве случаев требует консервативного лечения, но совсем другого порядка. Зарубежные коллеги предпочитают установить причину ХТ и определять тактику в зависимости от нее [5]. Например, при выявлении ЛФР его лечением занимаются оториноларингологи. Они имеют право назначать препараты, воздействующие на желудочно-кишечный тракт. И это логично, так как гастроэнтерологи занимаются лечением ГЭРБ при эзофагите, который развивается не у всех пациентов и только в поздних стадиях болезни. Гастроэнтерологи не могут оценить симптомы ЛФР, провести ларингоскопию, фарингоскопию, эндоскопическое исследование носа и носоглотки, аудиометрию и тимпанометрию. А по данным статистики, ГЭРБ чаще манифестирует своими внепищеводными проявлениями, особенно ЛФР. Так, признанными диагнозами являются рефлюксиндуцированный ларингит и фарингит. Возможно, ЛФР в ряде случаев является причиной ХТ. Имеющиеся отечественные классификации базируются на субъективных критериях, особенно в отношении простой формы ХТ. Все чаще ЛОР-врачи задают себе вопрос: существует ли простая форма ХТ? Вероятно, что это вовсе не инфекционное воспаление небных миндалин, а воспалительный процесс, возникший при определенных условиях, которыми могут быть нарушение носового дыхания или ЛФР. Возможно, что под истинным понятием «тонзиллит» подразумевается тонзиллит, ассоциированный с *S. pyogenes*. Косвенным признаком другой природы клинических проявлений ХТ является тот факт, что назначение антибиотиков при обострении простой формы ХТ зачастую является неэффективным, а иногда ухудшает

симптоматику. И даже после удаления миндалин через определенный период благополучия хроническая боль в горле возвращается.

В связи с полученной новой информацией назрела необходимость пересмотра отечественных классификаций, показаний для тонзилэктомии, а также, возможно, пересмотра определения ХТ.

Литература/References

- Преображенский Б.С., Попова Г.Н. Ангина, хронический тонзиллит и сопряженные с ними заболевания. М.: Медгиз, 1970. / Preobrazhenskii B.S., Popova G.N. Angina, khronicheskii tonzillit i sopriazhennye s nimi zabolevaniia. M.: Medgiz, 1970. [in Russian]
- Пальчун В.Т. Хронический тонзиллит не может быть компенсированным. Российский конгресс оториноларингологов. М., 2012. http://loronline.ru/Pal'chun_V.T.Khronicheskii_tonzillit_ne_mozhet_byt'_kompensirovannym.Rossiiskii_kongress_otorinolaringologov.M.,2012.http://loronline.ru [in Russian]
- Van der Horst C, Joncas J, Ahronheim G et al. Lack of Effect of Peroral Acyclovir for the Treatment of Acute Infectious Mononucleosis. *J Infect Dis* 1991; 164 (4): 788–92.
- Mevio E, Perano D, De Amici M et al. Chronic tonsillitis in children: activation of polymorphonuclear cells from peripheral blood and tonsillar tissue. *In vitro production of MPO, ECP and EPX. Acta Otolaryngol Suppl (Stockh)* 1996; 523 (4): 101–4.
- Ruiz J, Doron S, Aronson MA et al. Tonsillectomy in adults Indication. <http://www.uptodate.com/contents/tonsillectomy-in-adults-indications/contributors>
- Крюков А.И., Ивойлов А.Ю., Архангельская В.В. и др. Анализ отдаленных результатов снижения хирургической активности у детей с хроническим тонзиллитом. *Вестн. оториноларингологии.* 2009; 5: 7–8. / Kriukov A.I., Ivoilov A.Iu., Arkhangel'skaia V.V. i dr. Analiz otдалennykh rezul'tatov snizheniia khirurgicheskoi aktivnosti u detei s khronicheskim tonzillitom. *Vestn. otorinolaringologii.* 2009; 5: 7–8. [in Russian]
- Крюков А.И., Хамзалиева Р.Б., Ивойлов А.Ю. и др. К вопросу о проблеме хронического тонзиллита в детском возрасте. *Материалы XVIII съезда оториноларингологов России.* Апрель 26–28. СПб., 2011. http://doctor.by/lor-library/1186-18-sjezd-lor-rossii/Kriukov_A.I.,Khamzalieva_R.B.,Ivoilov_A.Iu.i_dr.K_voprosu_o_probleme_khronicheskogo_tonzillita_v_det'skom_vozraste.Materialy_XVIII_s'ezda_otorinolaringologov_Rossii.Aprel'26-28.SPb.,2011.http://doctor.by/lor-library/1186-18-sjezd-lor-rossii [in Russian]
- Мальцева Г.С. Стрептококковая инфекция при хроническом тонзиллите. *Consillium Medicum.* 2009; 11 (3): 11–2. / Mal'tseva G.S. Streptokokkovaia infektsiia pri khronicheskome tonzillite. *Consillium Medicum.* 2009; 11 (3): 11–2. [in Russian]
- Pichichero ME, Casey JR. Systemreview of factors contributing to penicillin treatment failure in *Streptococcus pyogenes* pharyngitis. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 2007; 137 (6): 851–7.
- Солдатов И.Б. Хронический тонзиллит и другие очаги инфекции верхних дыхательных путей. *Всероссийский съезд оториноларингологов СССР.* М.: Медицина, 1975. / Soldatov I.B. Khronicheskii tonzillit i drugie ochagi infektsii verkhnikh dykhatel'nykh putei. *Vsesoiuznyi s'ezd otorinolaringologov SSSR.* M.: Meditsina, 1975. [in Russian]
- Byron JB, Johnson JT, Newlands SD. *Head and Neck Surgery.* Otolaryngology. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP et al. The Diagnosis of Strep Throat in Adults in the Emergency Room. *Med Decis Making* 1981; 1 (3): 239–46.
- Мальцева Г.С., Янов Ю.К., Косенко В.А. Патент РФ на изобретение №2361210/10.07.2009. Способ определения функциональной активности небных миндалин. http://www.freepatent.ru/patents/2361210/Mal'tseva_G.S.,Ianov_Iu.K.,Kosenko_V.A.Patent_RF_na_izobretenie_No2361210/10.07.2009.Sposob_opredeleniia_funktsional'noi_aktivnosti_nebnykh_mindalin.http://www.freepatent.ru/patents/2361210 [in Russian]
- Klug TE. Incidence and microbiology of peritonsillar abscess: the influence of season, age, and gender. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33 (7): 1163–7.
- Swidsinski A, Goktas O, Bessler C. et al. Spatial organisation of microbiota in quiescent adenoiditis and tonsillitis. *J Clin Pathol* 2007; 60 (3): 253–60.
- Galli J, Calc I, Ardito F et al. Biofilm formation by *Haemophilus influenzae* isolated from adeno-tonsil tissue samples, and its role in recurrent adenotonsillitis. *Acta Otolaryngol Ital* 2007; 27: 134–8.
- Zautner AE, Krause M, Stropahl G et al. Intracellular persisting *Staphylococcus aureus* is the major pathogen in recurrent tonsillitis. *PLoS ONE* 2010; 5 (3): e9452.
- Thornton R, Richmond P, Vijayasekaran S et al. A New Disease Paradigm – Mucosal and stromal intracellular bacteria in the upper respiratory tract. *Laryngoscope* 2009; 119 (S3): 322.
- Kasenömm P, Piiroo A, Kull M et al. Selection of indicators for tonsillectomy in adults with recurrent tonsillitis. *BMC Ear, Nose and Throat Disorders* 2005; 5: 7. <http://www.biomedcentral.com/1472-6815/5/7>
- Забиров Р.А., Султанова Н.В. Результаты использования споробактерина в комплексе консервативной терапии больных хроническим тонзиллитом. *Рос. оториноларингология.* 2008; 5 (36): 49–54. / Zabirov R.A., Sultanova N.V. Rezul'taty ispol'zovaniia sporobakterina v komplekse konservativnoi terapii bol'nykh khronicheskim tonzillitom. *Ros. otorinolaringologii.* 2008; 5 (36): 49–54. [in Russian]
- Лукань Н.В., Самбулов В.И., Филатова Е.В. Лечение больных хроническим тонзиллитом низкочастотным ультразвуком. *Материалы XVIII съезда оториноларингологов России.* Апрель 26–28. СПб., 2011. / Lukan' N.V., Sambulov V.I., Filatova E.V. Lechenie bol'nykh khronicheskim tonzillitom nizkochastotnym ul'trazvukom. *Materialy XVIII s'ezda otorinolaringologov Rossii.* Aprel' 26–28. SPb., 2011. [in Russian]
- Тучина Л.Я. «Тонзиллярный душ» – новый способ консервативного лечения тонзиллита. *Материалы XVIII съезда оториноларингологов России.* Апрель 26–28. СПб., 2011. [http://doctor.by/lor-library/1186-18-sjezd-lor-rossii/Tuchina_L.Ia."Tonzilliarnyi_dush"-novyi_sposob_konservativnogo_lecheniia_tonzillita.Materialy_XVIII_s'ezda_otorinolaringologov_Rossii.Aprel'26-28.SPb.,2011.http://doctor.by/lor-library/1186-18-sjezd-lor-rossii](http://doctor.by/lor-library/1186-18-sjezd-lor-rossii/Tuchina_L.Ia.) [in Russian]
- Woolford TJ, Hanif J, Washband S et al. The effect of previous antibiotic therapy on the bacteriology of the tonsils in children. *Int J Clin Pract* 1999; 53 (2): 96–8.
- Пальчун В.Т., Магомедов М.М., Лучихин Л.А. Оториноларингология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. / Pal'chun V.T., Magomedov M.M., Luchikhin L.A. Otorinolaringologiiia. M.: GEOTAR-Media, 2011. [in Russian]
- Beinfeld H. Breast Cancer: Revisiting Accepted Wisdom In The Management Of Breast Cancer. Part 1. <http://www.healthy.net/images/Logo-New.jpg>
- Pham V, Underbrink M. Laryngopharyngeal reflux. Emphasis on Diagnostic and Therapeutic Considerations. The University of Texas Medical Branch Department of Otolaryngology. 2009. <http://www.utmb.edu/otoref/grnds/Laryng-reflux-090825/laryng-reflux-slides-090825.pdf>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Косяков Сергей Яковлевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. оториноларингологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: serkosykov@yandex.ru

Анготова Ирина Борисовна – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: angotova@mail.ru

Поляков Дмитрий Петрович – канд. мед. наук, зав. детским отд-нием №2 ФГБУ НКЦ оториноларингологии. E-mail: polyakovdp@yandex.ru

Мулдашева Алия Амангалиевна – врач-оториноларинголог, аспирант каф. оториноларингологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: alyamuldasheva@yandex.ru

Болезнь Крона: современные аспекты антицитокиновой терапии

В.А.Ахмедов[✉], И.Н.Орлов, О.В.Гаус

ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России. 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Представлен обзор литературы по актуальным вопросам в лечении воспалительных заболеваний кишечника, в частности, болезни Крона. За основу взяты результаты рандомизированных исследований, проведенных в последние 10 лет. Рассмотрены такие термины, как «ускользание эффекта» и его причины, переход с одного антицитокинового препарата на другой при неэффективности первого и наличии ответа на него.

Ключевые слова: болезнь Крона, фактор некроза опухоли α , инфликсимаб, адалимумаб, рандомизированное исследование.

[✉]v_akhmedov@mail.ru

Для цитирования: Ахмедов В.А., Орлов И.Н., Гаус О.В. Болезнь Крона: современные аспекты антицитокиновой терапии. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 96–99.

Crohn's disease: modern aspects of anticytokine therapy

V.A.Akhmedov[✉], I.N.Orlov, O.V.Gaus

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 644099, Russian Federation, Omsk, ul. Lenina, d. 12

A review of literature on topical issues in the treatment of inflammatory bowel diseases, such as Crohn's disease. It is based on the results of randomized studies conducted in the last 10 years. Considered terms such as "escape effect" and its causes, the transition from one anticytokine drug to another with the ineffectiveness of the first and the presence of the answer to it.

Key words: Crohn's disease, tumor necrosis factor α , infliximab, adalimumab, randomized study.

[✉]v_akhmedov@mail.ru

For citation: Akhmedov V.A., Orlov I.N., Gaus O.V. Crohn's disease: modern aspects of anticytokine therapy. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 96–99.

Болезнь Крона (БК) – хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений. БК наиболее часто поражает терминальный отдел подвздошной кишки или илеоцекальную область, но может встречаться во всех отделах ЖКТ [1].

БК является мультифакториальной болезнью, возникающей у лиц с отягощенной наследственностью при взаимодействии факторов окружающей среды и микрофлоры кишечника под влиянием неизвестного триггерного фактора (инфекции, стресс и др.) [2].

В настоящее время этиология заболевания остается невыясненной, а патогенез имеет иммуноопосредованный механизм, сопровождающийся активацией клеточного и гуморального звена иммунитета. Нарушение иммунного ответа приводит к дисбалансу в цитокиновой сети, который проявляется гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-2, интерлейкина-6, интерлейкина-8, интерлейкина-12, фактора некроза опухоли α – ФНО- α , интерферона и др.) [3]. Ведущее значение в патогенезе БК в настоящее время придают одному из наиболее активных провоспалительных цитокинов – ФНО- α . Он синтезируется моноцитами-макрофагами, Т-лимфоцитами и нейтрофилами. ФНО- α индуцирует клеточную пролиферацию и дифференцировку, влияет на клеточную адгезию и стимулирует цитокиновые сигналы экспрессии генов. У пациентов с БК обнаруживали увеличение количества ФНО-продуцирующих клеток в стенке кишечника [4].

Целями лечения БК являются достижение и поддержание стойкой клинико-эндоскопической ремиссии, снижение частоты осложнений и хирургических вмешательств [5]. В связи с этим выбор адекватного метода терапии должен опираться на соотношение эффективности и безопасности каждого отдельного препарата и их комбинации, предыдущего ответа на лечение (особенно когда речь идет о рецидиве, стероидзависимом или стероидрезистентном заболевании), а также на наличие внекишечных проявлений и осложнений. Разные препараты высвобождаются в различных участках ЖКТ, поэтому могут иметь локализованное действие (месалазин, будесонид). Также на выбор

терапии влияют локализация поражения, тяжесть атаки и течение заболевания, в связи с чем к подбору препарата в каждом конкретном случае подходят индивидуально [6].

Основой терапии БК остается консервативная тактика, а хирургическое вмешательство проводится только в случае развития осложнений или неэффективности патогенетического лечения [7, 8]. В качестве базисных патогенетических средств используются топические (аминосалицилаты) и системные (кортикостероиды) ингибиторы воспаления, иммуносупрессоры (азатиоприн, 6-меркаптопурин, циклоспорин) [9, 10]. Эти группы препаратов используют для проведения индукции и поддержания ремиссии. Для ее индукции в зависимости от локализации и тяжести поражения применяют кортикостероиды, препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК, хотя их эффективность ограничена) [11], антибактериальные препараты (их роль тоже недостаточно ясна) [12], иммуносупрессоры и биологическую терапию. Для поддержания ремиссии основными препаратами являются иммуносупрессоры [13] и биологические препараты, а применение препаратов 5-АСК ограничено [6].

Результаты большого когортного исследования, проведенного в Скандинавии [15], свидетельствуют о том, что среди всех пациентов, получавших лечение препаратами 5-АСК и кортикостероидами, у 13% достигнута стойкая ремиссия, у 20% возникло обострение в течение года после терапии, у 67% заболевание приобрело хроническое, часто рецидивирующее течение, у 5% – непрерывное.

Недостаточная эффективность базисной терапии оправдывает применение нового метода лечения БК – иммуномодуляции с использованием антицитокиновой стратегии, направленной на блокаду отдельных медиаторов воспаления [9, 10, 16, 17]. В отличие от других противовоспалительных препаратов моноклональные антитела к ФНО- α селективно ингибируют этот важнейший элемент воспалительной реакции, что, в свою очередь, вызывает активацию системы комплемента и через механизм антителозависимой цитотоксичности приводит к лизису клеток воспалительного инфильтрата [1, 14, 18, 19].

При недостаточно эффективной терапии БК прогрессирует из воспалительной неосложненной формы в осложненную (стриктурирующую или пенетрирующую), поэтому наиболее важной задачей представляется под-

бор результативной терапии с момента диагностики заболевания.

В настоящее время существуют две стратегии лечения (терапии): *step-up*- и *top-down*-терапия. *Step-up*-терапия предполагает начало лечения с кортикостероидов и препаратов 5-АСК, а при их неэффективности – дополнительное назначение иммуносупрессоров и биологических препаратов, в то время как *top-down*-терапия с них начинается [19]. Тем не менее продолжает обсуждаться вопрос о том, какая из терапевтических стратегий предпочтительнее. К биологическим препаратам из группы блокаторов цитокинов, которые наиболее часто применяются в клинической практике, относятся блокаторы ФНО- α . Ингибирование ФНО- α является эффективным терапевтическим направлением для пациентов с БК, не поддающейся другому лечению [20]. В большинстве стран Европы для терапии БК зарегистрированы два препарата из группы блокаторов ФНО- α – инфликсимаб и адалимумаб [21], которые являются моноклональными антителами к ФНО- α . Инфликсимаб представляет собой химерные антитела, состоящие из человеческого и мышиного компонентов, предназначенные для внутривенного введения, адалимумаб – полностью человеческие моноклональные антитела, которые вводят подкожно [22]. Механизм действия до конца не ясен, однако известно, что в силу особенностей строения эти препараты различаются по фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам [23].

Применение инфликсимаба приводит к быстрому уменьшению клинических проявлений и заживлению слизистой оболочки кишечника [24]. Результаты первого плацебо-контролируемого двойного слепого рандомизированного исследования инфликсимаба у 108 больных со среднетяжелой и тяжелой формой БК были опубликованы еще в 1997 г. [25]. Действие препарата проявлялось в первые 2 нед применения; в основной группе улучшение через 4 нед после первой инфузии препарата наблюдалось у 82% пациентов, что достоверно выше, чем у больных из группы плацебо. Важнейшим этапом в изучении не только эффективности, но и безопасности поддерживающей терапии инфликсимабом у пациентов с БК стало многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование ACCENT I, в которое были включены 573 пациента со среднетяжелыми и тяжелыми формами заболевания, резистентными к стандартному лечению [26]. Всем больным проводилась инфузия инфликсимабом в дозе 5 мг/кг. Через 2 нед на лечение ответили 335 (58%) пациентов, которых рандомизировали на три группы: больные 1-й группы ($n=110$) в последующем получали инфузии плацебо, 2-й группы ($n=113$) – инфликсимаб в дозе 5 мг/кг, 3-й группы – инфликсимаб в дозе 5 мг/кг через 2 и 6 нед, а далее по 10 мг/кг. Инфузии проводились каждые 8 нед в течение 1 года. Через 30 нед частота ремиссии во 2 и 3-й группах составила 44 и 45% соответственно, что было достоверно выше, чем при использовании плацебо (21%). Сходные результаты были получены и через 54 нед, причем процент пациентов, прекративших прием глюкокортикостероидов и находившихся в состоянии ремиссии, в группе инфликсимаба значительно превышал долю больных в группе плацебо и составил 29 и 9% соответственно. При проведении эндоскопических обследований обнаружено, что регулярные инфузии инфликсимаба каждые 8 нед обеспечивали сохранение заживления слизистой оболочки кишечника у 50% пациентов.

Эффективность антицитокиновой терапии инфликсимабом при свищевой форме БК была изучена в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании ACCENT II [27]. В исследование были включены 292 больных с единичными или множественными открытыми кишечечно-кожными свищами, сохранявшимися в течение по крайней мере 3 мес; несмотря на лечение стандартными средствами, на индукционную терапию ин-

фликсимабом ответили 195 (69%) пациентов. Частота закрытия всех свищей через 2 нед составила 31%, через 6 нед – 43% и через 14 нед – 48%.

REACH (Registration, Evaluation and Authorisation of CHeMicals) было первым многоцентровым исследованием эффективности и безопасности применения инфликсимаба у детей, больных БК [28]. В исследовании приняли участие 112 детей со среднетяжелой и тяжелой формами заболевания. Всем пациентам проводился индукционный курс инфликсимаба в дозе 5 мг/кг по схеме 0–2–6 нед. При наличии ответа на терапию через 10 нед больных рандомизировали и продолжали инфузии каждые 8 или 12 нед. Через 10 нед клинический ответ был получен у 88,4% пациентов, в том числе клиническая ремиссия – у 58,9%. При регулярных инфузиях каждые 8 нед через 54 нед клинический ответ сохранялся у 64,5% больных, а ремиссия – у 55,8%. Увеличение длительности интервала между инфузиями до 12 нед привело к ухудшению результатов лечения: частота клинического ответа и ремиссии составила 33,3 и 23,5% соответственно. Это исследование подтвердило высокую эффективность терапии инфликсимабом у детей с БК.

Результаты многоцентровых рандомизированных исследований доказали высокую эффективность и безопасность инфликсимаба у больных, в том числе у детей с БК. Согласно консенсусу ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation – Европейская онкологическая организация) и рекомендациям детской сессии Российской группы по изучению воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) инфликсимаб действен как в индукции ремиссии, так и в поддержании ремиссии при БК. Показаниями к назначению антицитокиновой терапии инфликсимабом являются среднетяжелые и тяжелые стероидзависимые и стероидрезистентные формы БК. Стандартом антицитокиновой терапии является внутривенное введение инфликсимаба в дозе 5 мг/кг по схеме 0–2–6 нед (индукционный курс), далее каждые 8 нед с целью пролонгирования ремиссии. При нерезультативности терапии возможны повышение дозы инфликсимаба до 10 мг/кг и сокращение интервалов между инфузиями до 6 нед.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CLASSIC I сравнивали эффективность разных режимов индукционного курса адалимумаба с группой плацебо [29]. Пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением БК, ранее не получавшие анти-ФНО-терапии (299 человек), были рандомизированы на 4 группы. В каждой из них больные получали подкожные инъекции на 0 и 2-й неделе, но в разных дозировках: 160/80, 80/40, 40/20 мг или плацебо. Первичной конечной точкой была частота ремиссии на 4-й неделе (оценивали как индекс CDAI – Clinical Disease Activity Index менее 150). Частота ремиссии составила 36 ($p=0,001$), 24 ($p=0,06$), 16 ($p=0,36$) и 12% в группе плацебо соответственно. В исследовании CLASSIC II вошли 276 пациентов из исследования CLASSIC I [30]. Все они получали 40 мг адалимумаба на 0-й (4-й неделе предыдущего исследования) и 2-й неделе. Далее 55 больных, находившихся в состоянии ремиссии, на 0 и 4-й неделе рандомизировали на три группы: адалимумаб – 40 мг через 1 нед, 40 мг каждую неделю и плацебо в течение 56 нед. Пациенты, не достигшие ремиссии на 0 и 4-й неделе, получали 40 мг адалимумаба через 1 нед. Если не наблюдалось ответа, больные могли получать 40 мг каждую неделю. Если у рандомизированных пациентов обнаружился рецидив, они могли быть переведены в открытое исследование и получать 40 мг адалимумаба каждую неделю. Первичной конечной точкой считали ремиссию к 4-й неделе, к 56-й неделе в ремиссии оставались 79% пациентов, получавших 40 мг через 1 нед, и 83% – принимавших 40 мг каждую неделю (в группе плацебо – 44%); $p<0,05$.

В открытое исследование всего были включены 204 пациента, из них к 56-й неделе ремиссия наблюдалась в 93 (46%) случаях.

Несмотря на то что прямое сравнение результатов этих исследований некорректно, их данные свидетельствуют о сходной эффективности двух препаратов.

Это подтверждается результатами когортного исследования S.Kestens и соавт. [21], которые провели прямое сравнение данных двух препаратов. Авторы показали, что при первичном назначении инфликсимаб и адалимумаб по эффективности не отличаются. В исследование были включены 200 пациентов, ранее не получавших биологическую терапию. Они были разделены на две группы: 100 человек получали инфликсимаб и 100 – адалимумаб в стандартных режимах. При сравнении двух групп больных с равными исходными параметрами (длительность течения, пол, возраст, активность по Монреальской классификации) через 1 год терапии показана 62 и 65% эффективность у пациентов, получавших инфликсимаб или адалимумаб соответственно, и 41 и 49% – через 2 года после начала терапии. При комбинированном лечении с иммуносупрессорами ответ отмечался чаще только в группе инфликсимаба ($p=0,03$).

В исследовании F.Zorzi и соавт. [31] также показано отсутствие статистически значимых отличий эффективности инфликсимаба и адалимумаба. Исследование проводили с участием 93 пациентов с БК, ранее не получавших анти-ФНО-терапию, которые были разделены на две группы: 44 больных получали инфликсимаб, 49 – адалимумаб. Через 54 нед наблюдения клиническая ремиссия отмечена в 74% случаев, ответ – в 3%, ухудшение состояния – в 13%, потеря ответа – в 10% в группе инфликсимаба, а в группе адалимумаба клиническая ремиссия наблюдалась у 73% больных, ответ – у 2%, ухудшение состояния – у 17%, потеря ответа – у 8%. Ремиссией считали индекс CDAI<150, ответом – снижение индекса на 70 единиц, потерей ответа – рецидив через 2 нед и более после предыдущего введения.

Полученные в многочисленных исследованиях данные обобщены в Консенсусе ECCO по болезни Крона (2010 г.), где указано, что разные анти-ФНО-препараты имеют одинаковую эффективность и их выбор может определяться местными рекомендациями, доступностью препарата и предпочтениями пациентов [6].

В ходе лечения может возникнуть первичная и вторичная неэффективность терапии. В отличие от первичной неэффективности терапии (больные не отвечают на индукционный курс биологическим препаратом) вторичная неэффективность возникает, когда пациент, изначально ответивший на биологический агент, со временем его теряет [32]. Возникают трудности, поскольку на данный момент термин «ускользание эффекта» недостаточно определен. Нет единой договоренности в том, сколько должен длиться первичный ответ, чтобы появившиеся после него симптомы считать вторичной потерей ответа или «ускользанием эффекта». Первичное отсутствие ответа определяется в конце индукционного курса. В связи с этим логично и практично было бы отсчитывать время появления симптомов с этой точки у пациентов, которые завершили индукционный курс и ответили на него. Однако на практике вторичная потеря ответа рассматривается с первого введения поддерживающего курса, т.е. через 8 нед после последнего введения индукционного курса для инфликсимаба и через 2 нед после последнего введения индукционного курса адалимумаба [33]. Рабочая группа ECCO определяет потерю ответа как возобновление симптомов, которое можно подтвердить, например, изменением индекса активности БК CDAI>70 единиц [34]. По разным данным, примерно у 40% пациентов независимо от выбранного биологического агента возникает «ускользание эффекта», требующее изменения режима введения, смены одного ан-

ти-ФНО-препарата на другой, дополнительной медикаментозной терапии или хирургического вмешательства [35].

В большинстве случаев «ускользание эффекта» принято считать рецидивом заболевания на фоне поддерживающего курса при наличии первичного клинического ответа на данную терапию. Однако на практике возможны два варианта развития событий:

- 1) ухудшение состояния на фоне анти-ФНО-терапии: возобновление симптомов, которые, возможно, связаны с активностью ВЗК;
- 2) «ускользание эффекта» анти-ФНО-терапии: возобновление симптомов, связанных с воспалительной активностью ВЗК на фоне анти-ФНО-терапии, которые являются достаточно тяжелыми и длительными и требуют изменения режима иммуномодуляторов или хирургического вмешательства в объеме резекции воспаленного участка кишки; в связи с этим активность ВЗК должна быть подтверждена лабораторными, эндоскопическими, гистологическими и визуализационными методами; пациенты с таким «ускользанием эффекта» далее делятся на две группы: тех, кто ответит на оптимизацию режима введения и дозы, и тех, кому потребуется заменить препарат [33].

Чаще всего переход с одного препарата на другой связан именно с «ускользанием эффекта» или первичной неэффективностью терапии. В ряде исследований показана результативность адалимумаба при наличии «ускользания эффекта» от инфликсимаба. A.Oussalah описана эффективность лечения адалимумабом в течение 3 лет у больных, устойчивых к терапии инфликсимабом, и пациентов с «ускользанием эффекта» [36]. В это исследование были включены 53 пациента с БК. Эффективным считалось лечение, при котором не возникло «ускользания эффекта», не было зафиксировано побочных действий и не потребовалось серьезного хирургического вмешательства. Клинический ответ отмечен у 77,2; 67 и 50,8% больных на 26, 52 и 130-й неделе соответственно. Хирургическое вмешательство не потребовалось 82,5% пациентов через 26, 52 и 130 нед. Побочные действия обнаружены у 58,5% больных, однако к прекращению терапии это привело только в 17% случаев.

Имеются также аналогичные исследования применения инфликсимаба при неэффективности адалимумаба. В исследованиях M.Сhараго показано, что инфликсимаб эффективен у больных, которые прекратили терапию адалимумабом из-за развития побочных действий препарата или «ускользания эффекта» [37]. Все пациенты, прекратившие терапию адалимумабом в связи с «ускользанием эффекта» или развитием побочных действий, ответили на лечение инфликсимабом и оставались в стадии ремиссии в течение всего наблюдения. Двое из них вновь отметили нежелательные явления. В свою очередь ни у одного из больных, прекративших терапию адалимумабом в связи с частичным ответом, ремиссия достигнута не была.

На сегодняшний день опыт применения биологической терапии в зарубежной и российской практике позволяет утверждать, что инфликсимаб действен как для индукции, так и поддержания ремиссии. Терапия инфликсимабом не только позволяет достичь нормализации клинико-лабораторных показателей, но и обеспечивает полное заживление слизистой оболочки кишечника.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что применение антицитокиновых препаратов при БК является эффективным методом терапии в поддержании стойкой клинико-эндоскопической ремиссии, снижении частоты осложнений и хирургических вмешательств. Исходя из данных, полученных при многочисленных многоцентровых рандомизированных исследованиях, инфликсимаб и адалимумаб имеют одинаковую эффективность, как в индукции ремиссии, так и для поддер-

жания ремиссии. Выбор этих препаратов может определяться местными рекомендациями, доступностью препарата и предпочтениями пациентов. Эффективность любого из данных препаратов ниже при переходе с одного на другой, чем при первичном их назначении. Если переход связан с «ускользанием эффекта», то он оправдан, так как способствует продолжению терапии и помогает избежать осложнений и хирургических вмешательств, в то время как при результативности одного антицитокинового препарата переход на другой нецелесообразен. В настоящее время в связи с тем, что нет достаточных данных, касающихся механизмов действия и предикторов терапевтического ответа на биологическую терапию, назначение и смену биологического препарата следует осуществлять на основании показаний.

Литература/References

1. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. М.: Миклош, 2008. / Vorob'ev G.I., Khalif I.L. Nespetsificheskie vospalitel'nye zabolovaniia kishchecnika. M.: Miklosh, 2008. [in Russian]
2. Sartor RB. Pathogenesis ad immune mechanisms of chronic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92 (Suppl. 12): 533–89.
3. Scaldaferrì F, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: Progress and current concepts of etiopathogenesis. *J Dig Dis* 2007; 8: 171–8.
4. Breese E, Michie C, Nicholls S et al. Tumor necrosis factor alpha-producing cells in the intestinal mucosa of children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1994; 106: 1455–66.
5. Ассоциация колопроктологов России. Российская группа по изучению воспалительных заболеваний кишечника. Российские рекомендации по диагностике и лечению воспалительных заболеваний кишечника. М., 2012. / Assotsiatsiia koloproktologov Rossii. Rossiiskaia gruppa po izucheniiu vospalitel'nykh zabolovaniy kishchecnika. Rossiiskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu vospalitel'nykh zabolovaniy kishchecnika. M., 2012. [in Russian]
6. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO et al. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohn's Colitis* 2010; 4 (1): 28–62.
7. Белоусова Е.А. Реальные и потенциальные возможности лечения рефрактерных форм воспалительных заболеваний кишечника. *Рус. мед. журн.* 2005; 2: 88–96. / Belousova E.A. Real'nye i potentsial'nye vozmozhnosti lecheniia refrakternykh form vospalitel'nykh zabolovaniy kishchecnika. *Rus. med. zhurn.* 2005; 2: 88–96. [in Russian]
8. Корниенко Е.А., Ломакина Е.А., Залетова Н.К., Факина С.А. Возможности системных и топических стероидов в лечении воспалительных заболеваний кишечника у детей. *Лечащий врач.* 2010; 4: 82–5. / Kornienko E.A., Lomakina E.A., Zaletova N.K., Fadina S.A. Vozmozhnosti sistemnykh i topicheskikh steroidov v lechenii vospalitel'nykh zabolovaniy kishchecnika u detei. *Lechashchii vrach.* 2010; 4: 82–5. [in Russian]
9. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. / Adler G. Bolezni Krona i iazvennyi kolit. M.: GEOTAR-MED, 2001. [in Russian]
10. Chey WY, Hussain A, Ryan C et al. Influximab for refractory ulcerative colitis. *Am Gastroenterol* 2001; 96: 1860–6.
11. Hanauer SB, Stromberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2 (5): 379–88.
12. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (2): 465–83.
13. Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, Cepoiu M. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD000067. DOI: 10.1002/14651858. CD000067.pub2.
14. Kaser A, Nieuwenhuis E, Glimcher L et al. Innate immunity in inflammatory bowel disease. *Falk Symposium* 2006; p. 23–4.
15. Российские рекомендации по диагностике и лечению воспалительных заболеваний кишечника. М., 2012. / Rossiiskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu vospalitel'nykh zabolovaniy kishchecnika. M., 2012. [in Russian]
16. Travis S, Van Assche G, Dignass A et al. On the second ECCO Consensus on Crohn's disease. *J Crohn's Colitis* 2010; 4: 1–6.
17. Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А., Харитонов А.Г. Прогноз неблагоприятного течения язвенного колита как показание к проведению антицитокиновой терапии. *РЖГТК.* 2012; 2: 63–9. / Baranovskiy A.Yu., Kondrashina E.A., Kharitonov A.G. Prognoz neblagopriyatnogo techeniia iazvennogo kolita kak pokazanie k provedeniiu antitsitokinovoi terapii. *RZhGGK.* 2012; 2: 63–9. [in Russian]
18. Валуевских Е.Ю., Светлова И.О., Курилович С.А. и др. Полиморфизм генов регуляторов воспаления при болезни Крона и неспецифическом язвенном колите. *Бюллетень СО РАМН.* 2009; 2 (136): 81–9. / Valuyskikh E.Yu., Svetlova I.O., Kurilovich S.A. et al. Polimorfizm genov regulatorov vospaleniia pri bolezni Krona i nespetsificheskom iazvennom kolite. *Biulleten' SO RAMN.* 2009; 2 (136): 81–9. [in Russian]
19. Wilkins T, Jarvis K, Patel J. Diagnosis and management of Crohn's disease. *Am Fam Physician* 2011; 84 (12): 1365–75.
20. Molnár T, Farkas K, Nyári T et al. Frequency and predictors of loss of response to infliximab or adalimumab in Crohn's disease after one-year treatment period – a single center experience. *J Gastrointest Liver Dis* 2012; 21 (3): 265–9.
21. Kestens C, van Oijen MG, Mulder CL et al. Dutch Initiative on Crohn and Colitis (ICC). Adalimumab and infliximab are equally effective for Crohn's disease in patients not previously treated with anti-tumor necrosis factor- α agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11 (7): 826–31.
22. Etchevers MJ, Orda I, Richart E. Optimizing the Use of Tumour Necrosis Factor Inhibitors in Crohn's Disease: A Practical Approach. *Drugs* 2010; 70: 109–20.
23. Thomson AB, Gupta M, Freeman HJ. Use of the tumor necrosis factor blockers for Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18 (35): 4823–54.
24. Белоусова Е.А., Моисеев С.В. Инфликсимаб: 10 лет успешного применения при воспалительных заболеваниях кишечника. *Клин. фармакология и терапия.* 2010; 19 (1): 50–4. / Belousova E.A., Moiseev S.V. Influximab: 10 let uspehnogo primeneniia pri vospalitel'nykh zabolovaniakh kishchecnika. *Klin. farmakologiya i terapiia.* 2010; 19 (1): 50–4. [in Russian]
25. Targan S, Hanauer S, van Deventer S et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029–35.
26. Hanauer S, Feagan B, Lichtenstein G et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002; 359 (9317): 1541–9.
27. Bruce E, Sands M, Frank H et al. Influximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876–85.
28. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate to-severe Crohn's disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10 (4): 391–9.
29. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130 (2): 323–33.
30. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56 (9): 1232–9.
31. Zorzi F, Zuzzi S, Onali S et al. Efficacy and safety of infliximab and adalimumab in Crohn's disease: a single centre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35 (12): 1397–407.
32. Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (3): 760–7.
33. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33 (9): 987–95.
34. Allez M, Karmiris K, Louis E et al. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: definitions, frequency and pharmacological aspects. *J Crohn's Colitis* 2010; 4: 355–66.
35. De Ridder L, Rings EH, Damen GM et al. Influximab dependency in pediatric Crohn's disease: longterm follow-up of an unselected cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 353–8.
36. Oussalah A, Babouri A, Chevaux JB et al. Adalimumab for Crohn's disease with intolerance or lost response to infliximab: a 3-year singlecentre experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29 (4): 416–23.
37. Chaparro M, Andreu M, Barreiro-de Acosta M et al. Effectiveness of infliximab after adalimumab failure in Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18 (37): 5219–24.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ахмедов Вадим Адильевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. мед. реабилитации ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: v_akhmedov@mail.ru
Орлов Игорь Николаевич – клин. ординатор каф. мед. реабилитации ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: igororlov1993@mail.ru
Гаус Ольга Владимировна – ассистент каф. факультетской терапии профессиональных болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ

Основные принципы терапевтического обучения больных сахарным диабетом (клиническая лекция)

Ю.А.Редькин✉

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского. 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

В статье представлены основные принципы терапевтического обучения пациентов с сахарным диабетом, отображены стадии «осознания» пациентом своего заболевания; проведено обоснование тактики врача при обучении пациента, находящегося на каждой из стадий отношения к своему заболеванию; представлены правила формулирования индивидуализированных целей обучения для пациента; даны общие рекомендации при начале обучения больного правилам самоконтроля.

Ключевые слова: сахарный диабет, самоконтроль, обучение, осознание заболевания, цели обучения.

✉ yuredkin@gmail.ru

Для цитирования: Редькин Ю.А. Основные принципы терапевтического обучения больных сахарным диабетом (клиническая лекция). Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 100–102.

Basic principles of therapeutic education of diabetic patients (clinical lecture)

Yu.A.Redkin✉

M.F.Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute. 129110, Russian Federation, Moscow, ul. Shchepkina, d. 61/2

The article presents the basic principles of therapeutic education of patients with diabetes mellitus; displayed the stage of "awareness" of his patient's disease; the substantiation of tactics of the doctor with the patient's learning, located at each of the stages of the relationship to the disease; presented the rules of formulating individualized learning goals for the patient; the general recommendations at the beginning of training the patient self-control rules.

Key words: diabetes, self-monitoring, training, awareness of the disease, the goal of learning.

✉ yuredkin@gmail.ru

For citation: Redkin Yu.A. Basic principles of therapeutic education of diabetic patients (clinical lecture). Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 100–102.

Важность обучения больных сахарным диабетом (СД) отмечал еще в 1919 г. известный врач E.Joslin в книге «Пособие по диабету для совместного использования врачом и больным» [1]. В настоящее время главной задачей терапевтического обучения больных СД является переход пациента от поведения, которое негативно сказывается на состоянии здоровья, к поведению, способствующему улучшению качества жизни и сведению до минимума возможности развития острых и хронических осложнений. При этом основной целью обучения является мотивирование пациента на выполнение процедур самостоятельного контроля заболевания, вовлечение его в лечение своей болезни в качестве активного, грамотного, самостоятельного партнера [2]. Однако на пути «осознавания» диабета больной проходит ряд ступеней, которые отражают как его отношение к своему заболеванию, так и степень мотивированности. В настоящее время существует несколько классификаций отношения пациента к своему заболеванию. Обобщая эти классификации, можно выделить следующие уровни познания своего заболевания [3–6].

1. Стадия индифферентности. Впервые выявленный диабет влечет за собой психологический кризис. Из-за наличия эмоционального шока восприятие снижено и обучение в данном случае неэффективно. Пациент не интересуется своим заболеванием, не осознает важности изменения поведения. Такие люди обычно не намерены ничего менять в своем поведении. Они мало осведомлены о проблемах, возникающих при СД. Однако уже на этой стадии возможна подготовка пациента к дальнейшему обучению, которая состоит в активизации в мышлении тех представлений, которые помогут ему в усвоении нового материала. Эта ступень реализуется с помощью беседы с как можно более активным участием в ней пациента. Ему необходимо объяснить, что хороший метаболический контроль снизит опасность развития осложнений, что диабет вполне совместим с нормальной жизнью.
2. На стадии осознания пациент имеет более или менее точное представление о своем заболевании. Он знаком с

теми шагами, которые необходимо предпринять, чтобы изменить свое поведение, но еще не готов к конкретным поступкам. Однако он проходит несколько этапов, мешающих ему адекватно воспринимать свое заболевание:

- При отсутствии необходимой информации он замыкается в себе, демонстрирует чувство одиночества и старается обвинить в возникновении у него диабета всех окружающих. Протест и агрессивность не дают ему внимательно выслушивать врача и следовать рекомендациям. Обучение на этой ступени заключается в простом изложении материала в виде беседы. Но материал должен быть изложен так, чтобы заинтересовать пациента, дать ему возможность сформулировать собственные обобщения.
 - Соглашение с действительностью («низкое принятие»). На этом этапе у пациента появляется заинтересованность в получении информации о СД, он задает много вопросов, сопоставляет и сравнивает между собой новые и представления, которые у него сложились ранее. Он смирился с наличием хронического заболевания, но еще не хочет вносить в свою жизнь связанные с этим изменения и не принимает никаких ограничений. Обучение здесь реализуется в форме беседы, дискуссии по определенным узким вопросам, которые интересуют его в данный момент.
 - Большое количество информации, получаемой пациентом, начинает давить на него, он переполняется ею и попадает в депрессию. У него возникают сомнения в том, сможет ли он выполнить все требования, которые к нему предъявляются. Но именно на этой ступени завершается процесс включения новых признаков и понятий о диабете в уже сложившийся образ жизни пациента. В ходе данного процесса беседа и дискуссия играют основную роль.
3. Следующей стадией является попытка, или действие. Человек стремится изменить свое поведение в соответствии с полученными знаниями. Эта стадия должна научить пациента использовать приобретенные знания в

Таблица 1. Особенности обучения пациентов с СД в зависимости от стадии отношения к своему заболеванию

Стадия отношения пациента к своему заболеванию	Особенности отношения пациента к своему заболеванию	Тактика врача	Вопросы перед обучением, позволяющие оценить	Вопросы, позволяющие контролировать эффективность обучения	Форма подачи информации пациенту
Стадия индифферентности	Не интересуется своим заболеванием Не осознает важности изменения поведения для своей дальнейшей жизни Не намерен ничего менять в своем поведении Мало осведомлен о проблеме	Предоставление информации, позволяющей составить представление о заболевании, проблемах, путях их решения Выяснение представлений больного, его точки зрения о заболевании, надеждах на будущее Использовать язык, максимально доступный для обучаемого Частые повторения ключевых моментов обучения	Что вы знаете о повышенном уровне сахара в крови?	Как вы себя чувствуете при высоком уровне сахара в крови?	Беседа
Стадия осознания	Имеет более или менее точное представление о своем заболевании Знаком с теми шагами, которые необходимо предпринять, чтобы изменить свое поведение, но еще не готов к конкретным поступкам Может подробно рассказать о методиках самоконтроля, но не намерен их использовать на практике	Создание мотивации пациента к изменению поведения Невербальные методы воздействия Способствовать выражению пациентом своих ощущений Использовать любые небольшие успехи обучаемых как положительные примеры Главной задачей обучения является убедить обучаемого опробовать на практике свои знания	Что вы собираетесь предпринять для контроля уровня своего сахара крови?	Когда вы собираетесь попробовать определить у себя сахар крови?	Беседа Дискуссия Практическое занятие
Стадия действия	Стремится изменить свое поведение в соответствии с полученными знаниями Не переходит полностью на другой режим, а только включает элементы нового образа жизни в свою жизнь	Поддержание попыток пациента изменить свое поведение Помочь выработать индивидуальный план, следуя которому человек быстрее перейдет от эпизодических действий к регулярным Особое внимание стоит обратить на трудности и ошибки, которые могут ожидать больного при изменении его образа жизни	Как вы будете это использовать в повседневной жизни?	Какие проблемы могут возникнуть? Кто вам может помочь?	Дискуссия Практическое занятие
Стадия регулярно-сти действия	Полностью меняет свой образ жизни исходя из полученных знаний и опыта Ведение дневника самоконтроля, в котором он отражает уровень метаболического контроля	Поддержание стойкой мотивации у пациента на соблюдение правил, способствующих сохранению его здоровья и активности Предотвращение возвратов к предыдущим стадиям и поддержание стремления больного придерживаться нового образа жизни Необходимо вовремя обнаруживать возможные поводы и причины возвратов к предыдущим стадиям	Есть ли у вас дневник самоконтроля?	Есть ли у вас дневник самоконтроля?	Практическое занятие Дискуссия

новых ситуациях, т.е. содействовать преобразованию знаний в умения.

4. Заключительным этапом является регулярность действия. Человек полностью меняет свой образ жизни исходя из полученных знаний и опыта. Задачей обучения на данном этапе является поддержание стойкой мотивации у пациента на соблюдение правил, способствующих сохранению его здоровья и активности. На этой стадии основным методом обучения является практическое занятие, на котором особое внимание уделяется навыкам самоконтроля. Например, объясняя пациенту, как использовать глюкометр «Контур Плюс», акцентировать его внимание на конкретных преимуществах прибора:

- благодаря отсутствию необходимости кодирования, использованию новой мультиимпульсной технологии, патентованного алгоритма фильтрации фоновых сигналов, по данным научных исследований, прибор «Контур Плюс» превышает требования современного стандарта ISO 15197: 2013, предъявляемые к точности глюкометров [8];
- новая технология «Второй шанс» дает возможность дополнительного нанесения капли крови при ее малом количестве, что помогает экономить тест-полоски;
- наличие двух (основного и расширенного) режимов работы глюкометра позволяет, с одной стороны, упростить определение глюкозы крови пожилыми людьми, с другой стороны, получить доступ к расширенным настройкам глюкометра «продвинутому» пользователям.

К примеру, персонализированные настройки позволяют вводить в прибор индивидуальные целевые значения высоких и низких уровней глюкозы крови, в связи с чем пациент и его лечащий врач могут принимать более правильные решения по контролю СД [9].

Достижение последней стадии отношения пациента к своему заболеванию не является поводом для прекращения обучения, так как возможен возврат к предыдущим этапам. Причинами этого могут быть изменившиеся условия жизни, течения заболевания, психологическое состояние. Такие пациенты нуждаются в повторных циклах обучения.

Возможности терапевтического обучения на каждой из стадий осознания пациентом своего заболевания и контрольные вопросы, позволяющие оценить эффективность обучения, представлены в табл. 1.

Постановка целей с учетом индивидуальных потребностей пациента и его отношения к своему заболеванию может значительно улучшить качество обучения. В предварительной беседе врач должен выяснить у каждого обучаемого конкретные цели, с которыми он пришел в школу СД. Если пациент не может определиться, нужно помочь ему в этом. Наличие таких конкретных целей позволит каждому участнику обучения более активно взаимодействовать с другими членами обучающей команды [7]. Требования, предъявляемые к таким целям, следующие [4]:

- простая, доходчивая формулировка, не содержащая медицинских терминов;

Таблица 2. Формулировка целей обучения пациентов с СД

Правило формулировки цели обучения	Нежелательная формулировка цели	Желательная формулировка цели
Простая, доходчивая формулировка, не содержащая медицинских терминов	Улучшение качества жизни	Возможность приспособления и изменения лечения в соответствии с индивидуальным образом жизни
Отражение действительных потребностей каждого больного, т.е. максимальная индивидуализация поставленных целей	Достижение компенсации СД	Достижение целевого уровня сахара в крови ради...
Учет возможностей больного, степени его мотивированности к обучению и личного опыта	Нормализация режима дня	Приспособление времени и доз вводимого инсулина к индивидуальному плану дня
Содержание практических действий для достижения наиболее хорошего состояния здоровья, показ наряду с целями средств для их достижения	Поддержание уровня сахара в крови после еды не более 8 ммоль/л	Соответствие съеденных хлебных единиц количеству введенного перед едой инсулина для поддержания уровня сахара в крови не выше 8 ммоль/л после еды

- отражение действительных потребностей каждого больного, т.е. максимальная индивидуализация поставленных целей;
- учет возможностей больного и его личного опыта;
- содержание практических действий для достижения наиболее хорошего состояния здоровья.

Примеры формулировки целей обучения представлены в табл. 2.

Необходимо остановиться и на проблемах, возникающих при взаимодействии врача и больного. Многие стремятся получить всесторонние знания о своем заболевании, но медицинский персонал, загруженный большим числом пациентов, не всегда имеет время на индивидуальное обучение. Другая проблема, возникающая при взаимодействии, – недостаточная подготовленность врача и его плохая ориентация в вопросах, касающихся повседневной жизни пациента (например, обученный больной, как правило, сам адаптирует схему инсулинотерапии под съеденную пищу, а традиционные отношения «врач–больной» предусматривают стандартную схему введения инсулина, которую может изменить только эндокринолог; лечащие врачи, как правило, менее ориентированы в правилах подбора лечения к физическим нагрузкам, а тем более в адаптации доз вводимого инсулина, питания и занятий спортом). Третья проблема – количество информации, предоставляемой больному при обучении. Неподготовленный врач часто стремится дать своему пациенту как можно большее количество информации, что не всегда оправданно. Более того, игнорирование отношения больного к себе и своему заболеванию, степени его мотивированности к обучению может привести к полному краху обучающей программы. Для исключения подобных ситуаций необходимо соблюдать некоторые приемы, которые помогут рационально организовать процесс обучения [4].

1. Не начинать обучения с больших доз. Ограниченное количество информации должно быть выдано своевременно и соответствовать возможностям пациента усвоить ее.
2. Не торопиться с усвоением материала, не принуждать, а убеждать пациента.
3. Не запугивать угрожающими осложнениями, а подчеркивать, что больному следует сделать, чтобы избежать их.
4. Не использовать обучение как оправдание устранения от ответственности за пациента, отмечать, что только совместные усилия могут привести к положительному эффекту.
5. Не использовать пустых лекций, сообщающих пациенту банальные истины о его дальнейшей жизни с диабетом; предоставлять пациенту информацию, которая ему необходима в данный момент и соответствует его ожиданиям.
6. Допускать возможность иметь право на ошибку. Ошибки должны быть отнесены к части процесса обучения и не должны осуждаться.

7. Не начинать обучения без его спланированного курса обучения и расписания занятий, которые должны заранее выдаваться пациентам.

8. Обеспечить постоянный доступ больного к обучающему персоналу на протяжении всего времени, пока он проходит обучение.

Таким образом, для качественного обучения пациентов с СД методом самоконтроля необходимо соблюдение следующих условий:

- 1) совместное с пациентом составление такого плана лечения, которому он будет следовать. Не нужно рекомендовать те виды питания, физических нагрузок, которые пациент не может или не хочет использовать;
- 2) создание атмосферы, в которой пациент будет открыто задавать любые вопросы, касающиеся его лечения. При этом он должен быть уверен, что его внимательно выслушают и дадут реальные рекомендации;
- 3) следование стандартам и рекомендациям передовых диабетологических центров при назначении пациенту индивидуализированного лечения.

Все это поможет в создании располагающей, доверительной атмосферы, способствующей установлению более откровенных отношений, а значит, и более эффективному обучению.

Литература/References

1. Joslin E.P. A diabetes manual for mutual use of doctor and patient Lea and Febiger. New York, 1919.
2. Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р. и др. Обучение больных сахарным диабетом. М., 1999. / Dedov I.I., Antsiferov M.B., Galstian G.R. i dr. Obuchenie bol'nykh sakharnym diabetom. M., 1999. [in Russian]
3. Assal J.P. Доклад ВОЗ по проведению образовательных программ у терапевтических больных. Медикография. 1999; 21 (4): 64–72. / Assal J.P. Doklad VOZ po provedeniiu obrazovatel'nykh programm u terapevticheskikh bol'nykh. Medikografiya. 1999; 21 (4): 64–72. [in Russian]
4. Bradley C, Gamsu D.S. Guidelines for Encouraging Psychological Well-being: Report of a Working Group of the World Health Organization Regional Office and International Diabetes Federation European Region St. Vincent Declaration Action Programme for Diabetes. Diabetic Med 1994; 11: 510–6.
5. Elisabeth Kübler-Ross. Questions and Answers on Death and Dying: A Memoir of Living and Dying, Macmillan, 1976.
6. Gfeller R, Assal J-P. Developmental stages of patient acceptance in diabetes. In: Assal J-P, Berger M, Gay N, Canivet J (eds): Diabetes Education: How to improve Patient Education. New York: Excerpta Medica, Elsevier Science Publishers, 1983; p. 207–18.
7. Герасимов А.А., Сергеев А.В., Старостина Е.Г. Методология обучения больных сахарным диабетом. Сахарный диабет: Сб. науч. тр. Под общ. ред. И.И.Дедова, Ю.Т.Кадошчука. М., 1988; с. 72–5. / Gerasimov A.A., Sergeev A.V., Starostina E.G. Metodologiya obucheniia bol'nykh sakharnym diabetom. Sakharnyi diabet. Sb. nauch. tr. Pod obshch. red. I.I.Dedova, Iu.T.Kadoshchuka. M., 1988; s. 72–5. [in Russian]
8. Caswell M et al. Accuracy and Performance Evaluation of a Blood Glucose Monitoring System. Diabetes Technol Ther 2015; 3:1–7.3.
9. Руководство пользователя системы для измерения уровня глюкозы крови Контур Плюс. / Rukovodstvo pol'zovatel'ia sistemy dlia izmereniia urovnia gliukozy krovi Contour Plus. [in Russian]

Современные подходы к определению, диагностике и классификации диабетической полинейропатии. Патогенетические аспекты лечения

И.В.Гурьева^{1,2}, Ю.С.Онучина¹

¹ФГБУ Федеральное бюро медико-социальной экспертизы Минтруда России. 127486, Россия, Москва, ул. Ивана Сусанина, д. 3;

²ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Диабетическая полинейропатия (ДПН) – наиболее часто встречающееся осложнение сахарного диабета (СД) и наиболее распространенная форма из всех периферических невропатий в мире. У всех больных СД, независимо от наличия или отсутствия характерных жалоб, необходимо проводить ежегодный скрининг для выявления ДПН. Выделяют типичную и атипичную ДПН. Референсным методом изучения нервной проводимости является электронейромиография, которая помогает установить ДПН на ранних стадиях. С целью диагностики атипичной ДПН с поражением немиелинизированных и слабомиелинизированных нервных волокон малого калибра используются количественное сенсорное тестирование температурной/болевогой чувствительности, биопсия кожи с исследованием тонких волокон, конфокальная микроскопия роговицы. К патогенетическому лечению ДПН относятся препараты α -липоевой кислоты, витамины группы В (тиамин, цианокобаламин, пиридоксин), гемодериват. Для ослабления нейропатической боли к применению могут быть рекомендованы адьювантные анальгетики: трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина или α -2- β -лиганды. Витамины В₁, В₆ и В₁₂ составляют группу так называемых нейротропных витаминов, обеспечивающих нормальную структуру и функцию нервных клеток, препятствуя их повреждению при СД. Для лечения ДПН с хорошим эффектом используется нейромультивит, который содержит комбинацию необходимых витаминов в терапевтических дозировках, а именно 100 мг тиамин гидрохлорида (витамин В₁), 200 мг пиридоксина гидрохлорида (витамин В₆) и 200 мкг цианокобаламина (витамин В₁₂). При использовании нейромультивита происходит восстановление разных видов чувствительности нервных волокон, а также уменьшение симптомов.

Ключевые слова: типичная диабетическая сенсомоторная полинейропатия, атипичная диабетическая полинейропатия, электронейромиография; нервная проводимость.

✉ igurieva@mail.ru

Для цитирования: Гурьева И.В., Онучина Ю.С. Современные подходы к определению, диагностике и классификации диабетической полинейропатии. Патогенетические аспекты лечения. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 103–109.

Modern approaches to the definition, classification and diagnosis of diabetic polyneuropathy. Pathogenetic aspects of treatment

I.V.Guriva^{1,2}, Yu.S.Onuchina¹

¹Federal Bureau of Medico-Social Examination of the Ministry of Labor of the Russian Federation. 127486, Russian Federation, Moscow, ul. Ivana Susanina, d. 3;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

Diabetic neuropathy (DPN) is the most common complication of diabetes mellitus (DM) and the most common form of all peripheral neuropathies in the world. All patients with diabetes, regardless of the presence or absence of specific complaints, it is necessary to carry out an annual screening for DPN. There are the typical and atypical DPN. The reference method for the study of nerve conduction is electroneuromyography, which helps to establish the cash flow in the early stages. With a view to the diagnosis of atypical lesion unmyelinated with DPN and weakly myelinated nerve fibers of small caliber used quantitative sensory testing temperature/pain sensitivity, skin biopsy study of thin fibers of corneal confocal microscopy. The pathogenetic treatment of DPN include α -lipoic acid, B vitamins (thiamine, cyanocobalamin, pyridoxine), gemoderivat; tricyclic antidepressants, serotonin reuptake inhibitors and nora-drenaline or α -2- β -ligands: to alleviate neuropathic pain by use of adjuvant analgesics can be recommended. Vitamins В₁, В₆ and В₁₂ constitute a group of so-called neurotropic vitamins to ensure the normal structure and function of nerve cells, preventing them from damage in diabetes. For the treatment of DPN used with good effect Neyromultivit which comprises a combination of essential vitamins in therapeutic dosages, namely 100 mg of thiamine hydrochloride (vitamin В₁), pyridoxine hydrochloride 200 mg (vitamin В₆) and 200 mg of cyanocobalamin (vitamin В₁₂). When using Neyromultivita there is a restoration of sensitivity of different types of nerve fibers, as well as a decrease in symptoms.

Key words: typical diabetic sensorimotor polyneuropathy, atypical diabetic polyneuropathy, electroneuromyography, nerve conduction.

✉ igurieva@mail.ru

For citation: Guriva I.V., Onuchina Yu.S. Modern approaches to the definition, classification and diagnosis of diabetic polyneuropathy. Pathogenetic aspects of treatment. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 103–109.

Диабетическая полинейропатия (ДПН) – наиболее часто встречающееся осложнение сахарного диабета (СД) и наиболее распространенная форма из всех периферических невропатий в мире. В разных исследованиях показано, что при манифестации СД типа 2 у 3,5–7,5% пациентов уже имеются признаки ДПН. Через 5 лет от начала заболевания она выявляется у 12,5–14,5% больных, через 10 лет – у 20–25% и через 25 лет – у 55–65% больных СД [1, 2]. Распространенность автономной нейропатии не зависит от типа СД, составляет примерно 25–35% и значительно варьирует в зависимости от используемых диагностических критериев [14]. В совместном согласительном документе, принятом группой экспертов на заседании в Торонто в 2009 г., предложено выделить **типичную диабетическую сенсомоторную полинейропатию (ДСПН) и атипичную диабетическую полинейропатию (АДПН)** [28]. **Типичная ДСПН** представляет собой хроническую симметричную сенсомоторную полинейропа-

тию (так называемую «length-dependent polyneuropathy»). Развивается типичная ДСПН на фоне хронической гипергликемии, ассоциирована с патологическими метаболическими изменениями (активация полиолового пути, накопление конечных продуктов гликирования, оксидативный стресс, дислипидемия) и основными факторами сердечно-сосудистого риска. Основным фактором риска развития ДПН следует считать длительность хронической гипергликемии [29, 30]. Нормализация гликемии зачастую ведет к стабилизации течения типичной ДСПН или даже к ее улучшению. Автономная полинейропатия и нейропатическая боль могут развиваться на любом этапе заболевания. **Атипичная ДПН** встречается значительно реже и в значительной мере отличается от типичной ДСПН по патфизиологическим механизмам развития, течению и клинической манифестации [32, 33]. Развитие и манифестация атипичной ДПН возможны при любой продолжительности СД [33]. Симптоматика атипичной ДСПН может

возникнуть как остро, так и носить хронический характер; возможны варианты как с монофазным вариантом течения, так и с волнообразным. Для атипичной ДСПН характерно наличие болевой симптоматики и автономной дисфункции [32].

У всех больных СД независимо от наличия или отсутствия характерных жалоб необходимо проводить ежегодный скрининг для выявления ДПП, который должен включать исследование болевой и температурной чувствительности, тактильной чувствительности с помощью монофиламента и исследование вибрационной чувствительности на стопах, ахилловых рефлексов. Снижение чувствительности при исследовании монофиламентом не только помогает своевременной диагностике ДПП, но и позволяет выявить пациентов, которым угрожает развитие язвы стопы [33].

Критерии диагностики типичной формы ДСПН

Эксперты определили 4 варианта установления диагноза в зависимости от наличия «положительной» симптоматики, признаков неврологического дефицита, а также результатов проведения инструментальных методов исследования:

- 1. Возможная ДСПН.** Наличие симптомов (ощущение снижения чувствительности и позитивные неврологические симптомы – онемение, колющие или режущие боли, парестезии, жжение преимущественно в области пальцев стоп, стопах, голенях) или признаков ДСПН (дистальное симметричное снижение чувствительности и/или явное ослабление/отсутствие ахилловых рефлексов).
- 2. Вероятная ДСПН.** Наличие комбинации симптомов (ощущение снижения чувствительности, позитивные неврологические симптомы) и признаков нейропатии – два или более признака: симптомы нейропатии и снижение дистальной чувствительности или явное ослабление/отсутствие ахилловых рефлексов.
- 3. Подтвержденная ДСПН.** Наличие нарушений показателей нервно-мышечного проведения (НМП) и симптомов и/или признаков нейропатии (как описано выше). В случае нормальных результатов исследования нервной проводимости целесообразно проведение диагностических манипуляций для выявления признаков поражения тонких нервных волокон, к которым относится метод пункционной биопсии кожи с оценкой интраэпидермальной плотности нервных волокон (уровень доказательств А).
- 4. Субклиническая ДСПН.** Отсутствие симптомов и признаков нейропатии, но имеются изменения электрофизиологических показателей нервного проведения или признаки поражения тонких нервных волокон. Критерии 1, 2 или 3 рекомендуют использовать для постановки диагноза в повседневной практике, а критерии 3 и 4 – при проведении клинических исследований [28].

Особое значение для подтверждения диагноза придает инструментальному исследованию нервной проводимости, референсным методом при этом является электронейромиография (ЭНМГ). Нарушение характеристик нервной проводимости может не сопровождаться симптоматикой и является первым объективным и количественным признаком, указывающим на диагноз ДСПН. Косвенным подтверждением типичной ДСПН является наличие других поздних микрососудистых осложнений, таких как ретинопатия и нефропатия, в связи с едиными механизмами патогенеза. Тем не менее необходимо исключать другие причины полинейропатии (злоупотребление алкоголем, гипотиреоз, недостаточность витаминов, прежде всего В₁ и В₁₂).

Помимо диагностики типичной формы ДСПН важным моментом является определение ее стадий. Одним из наи-

более удачных подходов к определению стадий ДСПН является алгоритм, предложенный P. Dyck и соавт. [35], выделяющий субклиническую и клиническую стадию полинейропатии.

При установлении диагноза субклинической и, соответственно, подтвержденной типичной ДСПН особенно важным является тщательное проведение ЭНМГ. Подчеркивается, что необходимы высокая квалификация специалистов, знание протоколов и подходов к проведению исследования. На результат ЭНМГ в значительной мере могут повлиять температура в помещении, неточности в наложении электродов, проведение процедуры ЭНМГ или ее оценки. При анализе показателей нервной проводимости, полученных в эпидемиологических исследованиях при изучении когорт пациентов с СД и здоровых, показано, что у пациентов с СД выявлялись нарушения с использованием пороговой точки 2,5/97,5 перцентиль для следующих показателей: скорости распространения возбуждения по моторным (MNCV) малоберцовому – 26,3% и большеберцовому – 24,8% нервам, а также амплитуды S-волны икроножного нерва (n. suralis amplitude) у 2,4% больных; латентности F-волны малоберцового (peroneal F-latency) у 16,9% и локтевого (ulnar F-latency) у 16,0% пациентов [35]. Учитывая, что подобные изменения наблюдались и у здоровых, но с меньшей частотой, рекомендовано использовать для подтверждения диагноза ДСПН разные комбинации данных показателей нервной проводимости.

Для подтверждения диагноза используются разные подходы к комбинации результатов данных измерений; их отклонения от нормальных колебаний определяются примерно у 1/3 популяции пациентов с СД типа 2 в зависимости от выбранного критерия при эпидемиологических исследованиях.

По мнению P. Dyck и соавт. [35], **минимальные критерии** оценки нервной проводимости (НП) для постановки диагноза ДСПН могут выглядеть следующим образом:

- критерий 1: 1 и более из 12 показателей НП не соответствует нормальным значениям;
- критерий 2: 1 и более показателей НП в 2 нервах не соответствует нормальным значениям;
- критерий 3: 1 и более показателей НП в 2 нервах не соответствует нормальным значениям (один из них n. suralis);
- критерий 4: скорость распространения возбуждения снижена в большеберцовом нерве и снижена амплитуда в икроножном нерве;
- критерий 5: 2 показателя НП снижены (скорость распространения возбуждения по большеберцовому нерву снижена и снижена амплитуда S-волны в икроножном нерве);
- критерий 6: 2 показателя НП снижены (скорость распространения возбуждения по большеберцовому и малоберцовому нерву снижена);
- критерий 7: 5 показателей НП не соответствуют нормальным значениям;
- критерий 8: 6 показателей НП не соответствуют нормальным значениям.

В когорте пациентов с СД особенно хорошей специфичности и чувствительности для установления диагноза ДСПН можно достичь в случаях, когда используются отклонения от нормальных показателей нервной проводимости, исследуемые по двум нервам с пороговой точкой 97,5 перцентиль и более: скорость распространения возбуждения по малоберцовому нерву (peroneal MNCV) и амплитуда потенциала действия икроножного нерва (sural amplitude).

На основании результатов Nerve Conduction Criteria Study [5] авторы заключили, что лучшие результаты достигаются в случае использования комpositивных суммарных исследований НП (критерии 7 и 8), хотя критерий 2 и критерий 3 также приемлемы для диагностики ДСПН.

В рутинной клинической практике возможно использовать менее жесткие критерии диагностики ДСПН.

Для определения тяжести типичной ДСПН необходимо оценивать выраженность симптоматики, неврологического дефицита, проводить оценку НП. По мнению экспертов, стадии тяжести ДСПН могут выглядеть следующим образом [28, 35]:

- **Стадия 0:** нет объективных данных ДСПН – отсутствуют минимальные критерии субклинической ДПН, а именно сумма отклонений 5 измерений НП (критерий 7) в пределах 95-го перцентиля нормальных колебаний либо другие подходящие критерии НП в пределах нормальных значений.
- **Стадия 1:** субклиническая нейропатия:
 - **стадия 1а:** присутствуют минимальные критерии субклинической ДПН – если используется 3-й критерий, то амплитуда сокращения икроножного нерва должна быть менее 1-го и любой показатель НП должен быть менее 1-го или более 99-го перцентиля; если выбран один из комплексных критериев (5–8-й критерии), используется пороговое значение суммарных отклонений от норм более 97,5 или 99-го перцентиля без симптомов и признаков ДПН;
 - **стадия 1б:** присутствуют минимальные критерии субклинической ДПН (плюс наличие признаков при отсутствии симптомов ДПН).
- **Стадия 2:** клиническая нейропатия:
 - **стадия 2а:** присутствуют изменения НП соответственно субклинической стадии + типичные нейропатические симптомы с наличием или без признаков типичной ДСПН (если присутствуют, то меньше, чем при стадии 2б);
 - **стадия 2б:** присутствуют изменения НП соответственно субклинической стадии + умеренная (т.е. 50%) слабость тыльных сгибателей стопы с наличием или без симптомов ДСПН.

Атипичная диабетическая полинейропатия

Однозначных критериев диагностики и определения тяжести течения атипичных форм ДПН в настоящее время нет. Характерным случаем, в котором следует заподозрить атипичный вариант ДПН, является ситуация наличия нейропатической болевой симптоматики и/или признаков автономной дисфункции в сочетании с нормальными результатами оценки НП. В основе атипичной картины ДПН лежит нейропатия тонких волокон. С целью диагностики поражения немиелинизированных и слабомиелинизированных нервных волокон малого калибра используются разные диагностические тесты и инструменты: количественное сенсорное тестирование температурной/болевой чувствительности, биопсия кожи с исследованием тонких волокон, оценка функции потовых желез, лазерная доплеровская флоуметрия, конфокальная микроскопия роговицы.

В случае отсутствия изменений нервной проводимости при ЭНМГ, как описано выше, диагноз атипичной ДПН может быть подтвержден исследованием интраэпидермальной плотности нервных волокон в коже голени (уровень доказательств класса А), либо количественным сенсорным тестированием температурной чувствительности на стопах, либо конфокальной микроскопией роговицы, хотя изучение распределения тонких нервов в роговице является только косвенным параметром, отражающим состояние тонких нервных волокон в конечностях. Диагноз атипичной ДПН с поражением тонких сенсорных волокон может быть установлен на основании следующих критериев [28]:

- 1) **диагноз возможен:** присутствие типичной дистальной нейропатической симптоматики и/или клинические признаки поражения тонких сенсорных волокон;

- 2) **диагноз вероятен:** присутствие типичной дистальной нейропатической симптоматики, клинические признаки поражения тонких сенсорных волокон и нормальная проводимость по n. suralis;

- 3) **диагноз подтвержден:** присутствие типичной дистальной нейропатической симптоматики, клинические признаки поражения тонких сенсорных волокон, нормальная проводимость по n. suralis и положительные результаты биопсии кожи голени (снижение интраэпидермальной плотности нервных волокон) и/или изменения при количественном тестировании температурной чувствительности на стопах.

Болевая форма ДПН наблюдается у 25% лиц с СД и может существовать годами, характеризуясь волнообразным течением. Точные эпидемиологические данные об эволюции болевого синдрома отсутствуют. **Невропатическая боль** характеризуется «стреляющими» и «жгучими» болями, позитивным симптомом «онемения» в ногах, а также парестезиями, в некоторых случаях «стимулозависимой» болью, например аллодинией, когда прикосновение постельного белья вызывает интенсивную боль. В основе развития невропатической боли лежат разные механизмы повышения возбудимости болевых рецепторов и нервных волокон, нейронов центральной нервной системы (ЦНС). При поражении периферических немиелинизированных нервных волокон появляется много натриевых каналов и возникает эктопические очаги возбуждения. Болевые нейроны ЦНС становятся гипервозбудимыми, и в этих условиях страдают нисходящие тормозные антиноцицептивные влияния, которые блокируют боль на уровне задних рогов спинного мозга [26].

Лечение диабетической полинейропатии

Достижение нормогликемии является основным направлением в профилактике ДПН. Так, в ходе исследования DCCT было продемонстрировано значительное снижение частоты развития нейропатии (на 64%), частоты выявления нарушений проводимости по нервным волокнам и развития автономной дисфункции (на 44 и 53%) на фоне интенсивной инсулинотерапии и достижения компенсации углеводного обмена через 5 лет наблюдения. При СД типа 2 мультифакториальный контроль факторов риска предотвращает прогрессирование автономных, но влияя на сенсорные расстройства у пациентов (исследование Steno-2), поэтому активно изучаются дополнительные стратегии воздействия на диабетическую нейропатию.

Существуют два вида лечения ДПН: патогенетическое и симптоматическое. Патогенетическое лечение предотвращает, останавливает или отодвигает прогрессию нейропатического процесса. Соответствующий контроль гликемии, гипертензии и гиперлипидемии, а также блокирование основных путей, приводящих к оксидативному повреждению, являются главными терапевтическими патогенетическими стратегиями [3]. α -Липоевая кислота (α ЛК) и витамины группы В (тиамин, цианкобаламин, пиридоксин) и гемодериват (Актовегин) являются наиболее изученными препаратами этой группы лекарств. С другой стороны, существуют лекарства для ослабления нейропатической боли: это трициклические антидепрессанты, дулоксетин или α -2- β -лиганды, такие как габапентин или прегабалин, которые представляют препараты 1-й линии лечения ДПН в большинстве национальных руководств [4]. Наиболее важные препараты, представленные на основании разных международных документов, применяемые для лечения ДПН с доказанной эффективностью, указаны в таблице [4, 23]. В большинстве национальных рекомендаций облегчение болевого синдрома при ДСПН предполагается или рассматривается в качестве монотерапии препаратами центрального действия. Однако назначения этих препаратов в качестве монотерапии имеют ограниченный эффект,

Основные препараты патогенетического и симптоматического лечения ДСПН, изложенные в международных публикациях, на основании рандомизированных контролируемых исследований				
Препарат	Действие	Лечение	Клинические признаки	Дозы
αЛК	Антиоксидантное, противовоспалительное, улучшает микроциркуляцию	Патогенетическое	Восстанавливает моторные, сенсорные и сердечно-сосудистые автономные поражения и симптомы	600 мг в день (600–1200 мг в день)
Тиамин	Блокирует основные пути гипергликемического повреждения, антиоксидант	Патогенетическое	Улучшает скорость проведения по нерву и убирает симптомы	150–600 мг в день в монотерапии или в комбинации
Актовегин	Антигипоксикант, противовоспалительное и антиоксидативное	Патогенетическое	Уменьшает симптомы, улучшает функциональное состояние нерва и качество жизни	2000 мг в день (1200–2000 мг в день)
Дулоксетин	Усиливает нисходящий путь ингибции боли	Симптоматическое	Быстро воздействует на боль и качество жизни независимо от антидепрессивного действия	60–120 мг в день
Прегабалин	Снижает центральную гипервозбудимость, ответственную за боль	Симптоматическое	Быстрое снижение средней тяжести хронической боли и ассоциированных с болью симптомов	300–600 мг в день
Габапентин	Снижает центральную гипервозбудимость, ответственную за боль	Симптоматическое	Быстрое снижение средней тяжести хронической боли и ассоциированных с болью симптомов, если эффективная доза достигается	900–3600 мг в день

оцениваемый по степени уменьшения боли, что часто зависит от побочных явлений, имеющих дозозависимый характер. Поэтому очень часто достижение желаемого эффекта препарата ограничивает невозможность увеличения дозы из-за возникающих побочных явлений либо небольшой продолжительности лечения [4]. Назначение комбинаций препаратов является удобной альтернативой, поскольку позволяет снизить побочные явления, так как лекарство используется в более низких дозах, чем в монотерапии, а также увеличить эффективность за счет аддитивного/потенцирующего эффекта применяемых в комбинации препаратов. Кроме того, возможно достижение дополнительного эффекта при назначении комбинации препаратов ослабляющего боль и патогенетического действия [8].

αЛК (при внутривенном назначении) является средством патогенетической терапии с подтвержденной эффективностью в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях и метаанализе (уровень рекомендаций А) [28]. Терапия αЛК не только способствует регрессу клинической симптоматики, но и улучшает объективные показатели функции периферической нервной системы.

В качестве патогенетической терапии, основанной на доказательствах, применяется депротеинизированный гемодериват – Актовегин. Препарат оказывает антигипоксическое и комплексное метаболическое действие, способствует процессам репарации и регенерации периферических нейронов и ускоряет реваскуляризацию зон ишемии [12]. С Актовегином проведено немало клинических исследований, в которых препарат доказал свою эффективность [11, 10].

При хронической гипергликемии определенную роль в прогрессировании диабетической дистальной полинейропатии может сыграть наличие дефицита витаминов группы В, который широко распространен среди населения России и тем более среди больных СД. Витамины В₁, В₆ и В₁₂ составляют группу так называемых нейротропных витаминов, участвующих в окислении глюкозы и обеспечивающих нормальную структуру и функцию нервных клеток, препятствуя их повреждению при СД.

В углеводном обмене, наиболее существенно страдающем при СД, ключевая роль принадлежит витамину В₁

(тиамину). В форме тиаминдифосфата или кокарбоксилазы он входит в состав каталитических центров трех важнейших ферментов: пируватдегидрогеназы, α-кетоглутаратдегидрогеназы и транскетолазы. Недостаток данного витамина снижает активность этих ферментов и тем самым тормозит утилизацию глюкозы. При его дефиците метаболизм глюкозы переключается на альтернативный путь, результатом которого может быть повреждение сосудов. При СД типа 1 и 2 происходит нарушение реабсорбции тиамина в почках вследствие индуцированного глюкозой уменьшения экспрессии тиаминового транспортера в эпителии трубочек. Имеются данные, что у больных СД типа 2 тиамин в высоких дозах (150 мг/сут) в течение месяца существенно улучшал уровень глюкозы натощак, предупреждал развитие эндотелиальной макро- и микрососудистой дисфункции и окислительного стресса [9].

Витамин В₆ (пиридоксин) – компонент, необходимый для метаболизма аминокислот, жиров и углеводов, а также синтеза нейромедиаторов (серотонина, гистамина), принимающий участие в расщеплении холестерина, синтезе миелиновой оболочки периферических нервов. Физиологически активная форма пиридоксина пиридоксаль-5-фосфат обладает коферментным и метаболическим эффектами. Являясь коферментом более чем 100 ферментов, пиридоксаль-фосфат влияет на структуру и функцию нервной ткани, регулирует реакции декарбок্সилирования и трансаминирования аминокислот в нервной и других тканях, обеспечивает нормализацию белкового обмена и препятствует накоплению избыточных количеств нейротоксичного аммиака, что приводит к оптимизации деятельности нервной системы. Анальгетическое действие пиридоксина обусловлено его влиянием на обмен нейромедиаторов (участвует в синтезе катехоламинов).

Пиридоксин также увеличивает запасы магния внутри клетки, что является важным метаболическим фактором, участвующим в энергетических процессах и нервной деятельности; оказывает дезагрегантное действие, участвует в процессе кроветворения [21].

Витамин В₁₂ (цианокобаламин) представляет собой сложную молекулу, структура которой напоминает структуру гема в гемоглобине. Он состоит из тетрапирролового кольца, в центре которого располагается кобальт, а в каж-

Влияние цианокобаламина (В₁₂) и фолиевой кислоты на концентрации метилмалоновой кислоты и гомоцистеина (снижение В₁₂ или фолиевой кислоты приводит к повышению метилмалоновой кислоты и гомоцистеина).



дом из пирроловых колец находится собственный радикал, благодаря которому различают **цианокобаламин**, **гидроксикобаламин**, метилкобаламин и дезоксиаденозилкобаламин. Первые два стабильны и используются в клинической практике в качестве лекарственных препаратов, а два последних определяются в тканях, сыворотке крови, они нестабильны и являются коферментами в двух жизненно важных биохимических реакциях.

Метилкобаламин участвует в синтезе метионина. Он является коферментом метионинсинтетазы, катализирующей перенос метильных групп от N-метилтетрагидрофолата к гомоцистеину. При этом образуется метилгомоцистеин, который и называется метионином. При дефиците кобаламина блокируется метаболизм фолатов на этапе образования метилтетрагидрофолата и развивается функциональный дефицит фолатов, приводящий к нарушению синтеза ДНК и появлению мегалобластного кроветворения. При дефиците витамина В₁₂ развиваются и неврологические нарушения, которые обусловлены пятнистой демиелинизацией серого вещества в головном и спинном мозге и периферических нервах [21].

Дезоксиаденозилкобаламин обеспечивает превращение метилмалоновой кислоты (продукт метаболизма жирных кислот) в янтарную кислоту, что также необходимо для оптимального метаболизма миелина в нервных тканях. При дефиците этого кофермента в тканях повышается содержание метилмалонил-КоА и его предшественника – пропионил-КоА. Кроме того, уменьшение активности этих двух коферментов витамина В₁₂ приводит к увеличению содержания в крови гомоцистеина и метилмалоновой кислоты (см. рисунок). Предполагается, что при дефиците кобаламина увеличиваются оба этих метаболита, а при дефиците фолатов – только гомоцистеин [21]. Факторами риска развития дефицита витамина В₁₂ являются нарушения физиологических условий обмена витамина в организме человека (уменьшение площади всасывания, нарушение рециркуляции витамина). Однако одной из причин развития дефицита витамина В₁₂ у взрослых в настоящее время считается аутоиммунный процесс с образованием антител к париетальным клеткам желудка, и/или внутреннему фактору Кастла, или к самому витамину В₁₂, в результате чего резко уменьшается всасывание витамина В₁₂ в желудке и постепенно развивается его дефицит [21]. Также риск развития дефицита витамина В₁₂ особенно возрастает у больных СД типа 2 при приеме метформина. Побочный эффект метформина обусловлен его действием на уровне кальцийзависимых каналов и мембран, которые отвечают за всасывание витамина В₁₂ в подвздошной кишке. Первые сообщения о нарушении усвоения витамина В₁₂ при применении метформина были опубликованы в 1969 г. Berchoud и соавт. (наблюдение в течение 3 мес). Затем в 1971 г. Tomkin и соавт. рекомендуют пациентам во время длительной терапии метформином исследовать содержание витамина В₁₂ в сыворотке крови. В 2010 г. опубликованы

результаты плацебо-контролируемого рандомизированного исследования (J.Jager и соавт.) по оценке уровня витамина В₁₂ и длительности приема метформина у больных СД типа 2. Результаты исследования показали, что при приеме метформина у пациентов, страдающих СД типа 2 более 4 лет, снижается концентрация В₁₂ на 19% и увеличивается концентрации гомоцистеина, что было связано с 11-кратным повышением риска снижения уровня витамина В₁₂ по сравнению с плацебо [37]. Нераспознанный латентный дефицит витамина, приводящий к гипергомоцистеинемии, – это фактор риска развития тромбозов, прогрессирования атеросклероза, прогрессирования симптомов ДПН. Высокие концентрации гомоцистеина у больных СД типа 2 способствуют развитию микро- и макроангиопатий, гипертонической болезни [16, 17]. В одном из исследований [18] на фоне приема фолиевой кислоты в дозе 5 мг/сут в сочетании с витаминами В₁₂ (6 мкг/сут) и В₆ (4 мг/сут) концентрация гомоцистеина снизилась в среднем с 19,0±7,2 до 12,6±5,1 мкмоль/л ($p < 0,0001$), т.е. на 34%. У этих же пациентов было отмечено уменьшение болей в ногах в покое и при нагрузках, а у 7 из 10 больных с коронарной болезнью сердца констатировано снижение частоты приступов стенокардии.

При своевременной диагностике возможно эффективное лечение дефицита В₁₂. Необходимо проводить скрининг на дефицит витамина В₁₂ среди пациентов, страдающих СД типа 2 и получающих метформин. Назначение витамина В₁₂ в составе комплексной терапии целесообразно как для лечения ДПН, так и профилактики возможного дефицита витамина В₁₂ [19].

С целью лечения ДПН и коррекции дефицита витаминов группы В возможно использовать комплексные препараты, например, нейромультивит.

Этот препарат содержит в терапевтических дозировках 100 мг тиамин гидрохлорида (витамин В₁), 200 мг пиридоксина гидрохлорида (витамин В₆) и 200 мкг цианокобаламина (витамин В₁₂). Нейромультивит назначают по 1 таблетке 1–3 раза в день после еды, длительность приема – 4 и более недель [27]. В России был проведен ряд исследований эффективности лечения ДПН препаратом Нейромультивит. В одном из исследований [13] оценивали эффективность данного препарата у пациентов с СД типа 2 и ДПН. Продолжительность терапии составила 3 мес. В исследовании приняли участие 15 больных, средний возраст 61,5±0,7 года, с длительностью заболевания от 1 года до 30 лет (17,7±0,9), гликированный гемоглобин – 8,7±0,4%. Все пациенты предъявляли жалобы на неприятные ощущения в нижних конечностях. Критерием исключения являлась ишемия нижних конечностей (по данным ультразвуковой доплерографии). Практически все включенные в исследование пациенты входили в группу риска развития синдрома диабетической стопы, несмотря на то, что давность заболевания у некоторых из них составляла лишь 2 года. В ходе исследования подробно оценивались жалобы больных (боли в покое, ночные боли, парестезии, судороги в мышцах голени), данные осмотра стоп (сухость кожи, гиперкератоз, деформация стоп и пальцев), а также динамика этих показателей в процессе лечения. Изменения вибрационной чувствительности определяли с помощью градуированного камертона. У всех больных СД типа 2 диагностированы выраженные признаки диабетической дистальной полинейропатии. Препарат назначали по 3 таблетки в сутки в течение 3 мес. Проведенное исследование состояния периферической нервной системы показало, что препарат оказывает положительное влияние на тактильную (отмечено уменьшение числа больных с тактильной анестезией) и вибрационную чувствительность стоп, а также значительно уменьшает интенсивность болевого синдрома.

Улучшение вибрационной чувствительности – важный фактор снижения риска развития трофических язв стоп и

повышения качества жизни пациентов с ДПН. Было проведено исследование по оценке эффективности и безопасности пероральной терапии препаратом нейромультивит в дозе 3 таблетки в сутки в течение 4 нед. В исследовании приняли участие 24 больных СД типа 1 и 2, в возрасте 23–62 лет, длительность СД составляла $12 \pm 0,8$ года. При добавлении препарата к стандартному лечению отмечено снижение суточной дозы инсулина и гликированного гемоглобина (исходно $9,7 \pm 0,6\%$, после терапии через 3 мес – $8,3 \pm 0,5\%$; $p < 0,05$). Уменьшилась частота гипогликемий в месяц (исходно $6,1 \pm 0,3$ гипогликемии в месяц, после курса терапии – $5,3 \pm 0,5$; $p < 0,05$). Существенно уменьшилось количество жалоб на болезненные ощущения (боли, парестезии, онемение, жжение); получена положительная динамика при проведении проб, оценивающих болевую, температурную, вибрационную, тактильную чувствительность, а также улучшился рефлекторный ответ при оценке ахиллова и коленного рефлексов [22].

Проведено открытое рандомизированное исследование [38] по изучению сравнительной эффективности 4-недельного лечения нейромультивитом, препаратами витаминов группы В в виде инъекций и карбамазепином у 50 больных СД типа 1 и 2 с сенсорной формой ДПН. Эффективность терапии оценивалась по изменению интенсивности симптомов дистальной нейропатии по шкале TSS (Total Symptom Score), изменению вибрационной чувствительности при биотезиометрии и по самооценке пациентами интенсивности симптомов ДПН по 5-балльной шкале. Обследование проводили до начала исследования, через 2, 4, 8 нед (и через 4 нед после окончания приема препаратов) от начала исследования. Объективные исследования выявили благоприятный эффект лечения и отсутствие значимых различий в клинических показателях между группами. При этом по субъективной оценке пациентов результаты в группе нейромультивита, по заключению автора, были лучше.

В открытом контролируемом исследовании [36] изучали возможность применения нейромультивита у пациентов с сочетанной патологией – нейропатией на фоне СД и алкоголизма. В исследовании приняли участие 35 лиц мужского пола. В основную группу вошли 15 пациентов с СД типа 2 и зависимостью от этанола, в контрольную группу – 10 человек с зависимостью от этанола без диабета. Все пациенты получали нейромультивит в дозировках, рекомендованных производителем (по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 20 дней.) Клиническое состояние больные оценивали, используя общепринятые (опрос, осмотр, физикальное обследование) и специальные методы (клиническое психологическое обследование). 3-недельная терапия нейромультивитом позволила добиться достоверного уменьшения выраженности патологической сенсорной симптоматики в обеих группах. В основной группе был получен наибольший клинический эффект (что отражает аддитивный характер сочетанного назначения препаратов), отмечено достоверное снижение поражения вегетативной нервной системы. На этом фоне достоверно улучшилось качество жизни пациентов, а также снизились уровни реактивной тревожности. Авторы отмечают, что данное исследование, которое носило пилотный характер, показало целесообразность проведения более крупных клинических работ в этой области.

Помимо использования в диабетологии имеется положительный опыт применения нейромультивита в комплексной терапии псориаза, экземы и атопического дерматита [37].

Таким образом, ДПН является результатом повреждения периферических нервов при СД, вызванным как метаболическими, так и микроциркуляторными изменениями. Проявляется ДПН клинически двумя формами – типичной сенсорной, которая может сопровождаться симпто-

мами (болью), имеющими волнообразно-персистирующий характер, либо протекать бессимптомно. Атипичный вариант поражения предполагает вовлечение в основном тонких нервных волокон и проявляется болью и вегетативными нарушениями. Целесообразно выделить стадии прогрессирования повреждения – субклиническую и клиническую. Для выявления диабетической нейропатии на ранней субклинической стадии, а также подтверждения заболевания необходимо проведение инструментальных тестов. Патогенетическое лечение может ослабить симптоматику и, возможно, предотвратить или замедлить прогрессирование заболевания в сочетании с контролем факторов риска. Витамины группы В, или группа так называемых нейротропных витаминов, могут быть отнесены к патогенетической терапии ДПН, учитывая их участие в окислении глюкозы и обеспечении нормальной структуры и функции нервных клеток при СД. Важное значение имеет восполнение дефицита витаминов группы В, особенно тиамина и цианокобаламина.

Литература/References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. Сахарный диабет. 2015; 18 (3): 5–23. / Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Gosudarstvennyy registr sakharnogo diabeta v Rossiyskoy Federatsii: status 2014 g. i perspektivy razvitiya. Sakharnyy diabet. 2015; 18 (3): 5–23. [in Russian]
2. Dyck PJ, Litchy WJ, Lehman NA et al. Variables influences neuropathic end points. The Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. Neurology 1995; 45: 1115–21.
3. Ziegler D et al. Oxidative stress predicts progression of peripheral and cardiac autonomic nerve dysfunction over 6 years in diabetic patients. Acta Diabetol 2015; 52 (1): 65–72.
4. Spallone V. Management of painful diabetic neuropathy: guideline guidance or jungle? Curr Diab Rep 2012; 12 (4): 403–13.
5. Dyck PJ, Carter RE, Litchy WJ. Modeling nerve conduction criteria for diagnosis of diabetic polyneuropathy. Muscle Nerve 2010.
6. Садеков Р.А., Данилов А.Б., Вейн А.М. Лечение диабетической полиневропатии препаратом Мильгамма 100. Журн. неврологии и психиатрии. 1998; 9: 30–2. / Sadekov R.A., Danilov A.B., Veyn A.M. Lechenie diabeticheskoy polinevropatii preparatom Mil'gamma 100. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii. 1998; 9: 30–2. [in Russian]
7. Ziegler D, Gries FA, Spider M, Lessmann F. DiaCAN Multicenter Study Group. The epidemiology of diabetic neuropathy. Diabetes Med 1993; 10 (Suppl. 2): 82S–86S.
8. Stracke HA, Lindemann, Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. Exp Clin Endocrinol Diabet 1996; 104 (4): 311–6.
9. Winkler G et al. Effectiveness of different benfotiamine dosage regimens in the treatment of painful diabetic neuropathy. Arzneimittelforschung 1999; 49 (3): 220–4.
10. Ziegler D, Movsesyan L, Mankovsky B et al. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2009; 32 (8): 1479–84.
11. Яворская В.А., Егоркина О.В., Машкин О.Н. и др. Клинический опыт применения Актовегина при диабетической полинейропатии. В сб.: Опыт клинического применения актовегина в эндокринологии. М., 2005; с. 27–30. / Yavorskaya V.A., Egorkina O.V., Mashkin O.N. i dr. Klinicheskiy opyt primeneniya Aktovegina pri diabeticheskoy polinevropatii. V sb.: Opyt klinicheskogo primeneniya aktovegina v endokrinologii. M., 2005; s. 27–30. [in Russian]
12. Зиллов А.В., Сыч Ю.П. Возможности применения актовегина в лечении сахарного диабета. Проблемы эндокринологии. 2003; 3: 51–3. / Zilov A.V., Sych Yu.P. Vozmozhnosti primeneniya aktovegina v lechenii sakharnogo diabeta. Problemy endokrinologii. 2003; 3: 51–3. [in Russian]
13. Токмакова А.Ю., Анциферов М.Б. Возможности использования нейромультивита в комплексной терапии полинейропатии у больных сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2001; 2. / Tokmakova A.Yu., Antsiferov M.B. Vozmozhnosti ispol'zovaniya neyromultivita v kompleksnoy terapii polinevropatii u bol'nykh sakharnym diabetom. Sakharnyy diabet. 2001; 2. [in Russian]
14. Shaw JE, Zimmet PZ. The epidemiology of diabetic neuropathy. Diabetes Rev 1999; 7: 245–52.
15. Saw SM, Yuan JM, Ong CN et al. Genetic, dietary another lifestyle determinants of plasma homocysteine concentrations in middle-aged and older Chinese men and women in Singapore. Am J Clin Nutr 2001; 73: 232–9.
16. Потемкин В.В., Кубатиев А.А., Абрамова Е.А. и др. Роль гомоцистеина в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете 2-го типа. Проблемы эндо-

- кринологии. 2007; 3: 10–3. / Potemkin V.V., Kubatiev A.A., Abramova E.A. i dr. Rol' gomotsisteina v patogeneze sosudistykh oslozhneniy pri sakharnom diabete 2-go tipa. Problemy endokrinologii. 2007; 3: 10–3. [in Russian]
17. Buyschaert M, Dramais A-S, Wallemacq PE, Hermans MP. Hyperhomocysteinemia in type 2 diabetes. Relationship to macroangiopathy, nephropathy, and insulin resistance. *Diabetes Care* 2000; 23: 1816–22.
 18. Рудницкая Т.А., Колпаков М.А. Гипергомотистеинемия у больных с сахарным диабетом 2-го типа. Вестн. Новосибирского государственного университета. 2008; 1–3: 35–41, 10–12. / Rudnitskaya T.A., Kolpakov M.A. Gipergomotsisteinemiya u bol'nykh s sakharnym diabedom 2-go tipa. Vestn. Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. 2008; 1–3: 35–41, 10–12. [in Russian]
 19. Панкратова Ю.В. Длительное лечение метформинном пациентов с сахарным диабетом 2 типа и витамин В₁₂: рандомизированное плацебо-контролируемое исследование. Ожирение и метаболизм. 2012; 4: 56–7. / Pankratova Yu.V. Dlitel'noe lechenie metforminom patsientov s sakharnym diabedom 2 tipa i vitamin В₁₂: randomizirovannoe platsebo-kontroliruemoe issledovanie. Ozhirenie i metabolizm. 2012; 4: 56–7. [in Russian]
 20. Гасаров Л., Привалов А. Нейромультивит при патологии периферической нервной системы. Врач. 1998; 8: 19. / Gasarov L., Privalov A. Neyromul'tivit pri patologii perifericheskoy nervnoy sistemy. Vrach. 1998; 8: 19. [in Russian]
 21. Перекатова Т.Н., Остроумова М.Н. Еще раз о дефиците витамина В₁₂. Клин. онкогематология. 2009; 2 (1): 185–95. / Perekatova T.N., Ostroumova M.N. Eshche raz o defitsite vitamina В₁₂. Klin. onkogematologiya. 2009; 2 (1): 185–95. [in Russian]
 22. Манушарова Р.А., Черкезов Д.И. Применение Нейромультивита при диабетической периферической полинейропатии. Мед. совет. 2011; 1–2: 68–71. / Manusharova R.A., Cherkeзов D.I. Primenenie Neyromul'tivita pri diabeticheskoy perifericheskoy polineyropatii. Med. sovet. 2011; 1–2: 68–71. [in Russian]
 23. Ziegler D, Movsesyan L, Mankovsky B et al. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009; 32: 1479–84.
 24. Peppas M, Uribarri J, Glucose VH, Advanced Glycation End Products, and Diabetes Complications/ What Is New and What Works. *Clin Diabetes* 2003; 21 (4): 186–7.
 25. Booth AA, Khalifah RG, Hudson BG. Thiamine pyrophosphate and pyridoxamine inhibit the formation of antigenic advanced glycation end-products: comparison vitaminoguanidine. *Biochem Biophys Res Comm* 1996; 220: 113–9.
 26. Гурьева И.В., Левин О.С. Диабетическая полинейропатия, взгляд эксперта-эндокринолога и невролога. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (4): 12–7. / Gur'eva I.V., Levin O.S. Diabeticheskaya polineyropatiya, vzglyad eksperta-endokrinologa i nevrologa. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (4): 12–7. [in Russian]
 27. Мохорт Т.В. Нейропатия при сахарном диабете: современные принципы лечения. Мед. новости. 2008; 1: 40–7. / Mokhort T.V. Neyropatiya pri sakharnom diabete: sovremennyye printsipy lecheniya. Med. novosti. 2008; 1: 40–7. [in Russian]
 28. Tesfaye S et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33: 2285–93.
 29. Dyck PJ, Davies JL, Clark VM et al. Modeling chronic glycemic exposure variables as correlates and predictors of microvascular complications of diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2282–8.
 30. Dyck PJ, Davies JL, Wilson DM et al. Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Diabetes Care* 1999; 22: 1479–86.
 31. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993; 43: 817–24.
 32. Archer AG, Watkins PJ, Thomas PK et al. The natural history of acute painful neuropathy in diabetes mellitus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 491–9.
 33. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC et al. American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28: 956–62.
 34. Dyck PJ. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. *Muscle Nerve* 1988; 11: 21–32.
 35. Dyck PJ et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27 (7): 620–8.
 36. Жиров И.В., Огурцов П.П. Эффективность препарата Нейромультивит при сочетанной алкогольной и диабетической полинейропатии. ВИНТИ. Медицина. 2003; 4 (Алкогольная болезнь): 1–4. / Zhironov I.V., Ogurtsov P.P. Effektivnost' preparata Neyromul'tivit pri sochetannoy alkohol'noy i diabeticheskoy polineyropatii. VINITI. Meditsina. 2003; 4 (Alkogol'naya bolezny): 1–4. [in Russian]
 37. Грацианская Л.В. Нейромультивит в лечении полинейропатий. Фарматека. 2007; 15: 37–41. / Gratsianskaya L.V. Neyromul'tivit v lechenii polineyropatii. Farmateka. 2007; 15: 37–41. [in Russian]
 38. Удовиченко О.В. Эффективность Нейромультивита при диабетической полинейропатии. Новые лекарственные препараты. 2001; 2: 6–12. / Udovichenko O.V. Effektivnost' Neyromul'tivita pri diabeticheskoy polineyropatii. Noveye lekarstvennyye preparaty. 2001; 2: 6–12. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гурьева Ирина Владимировна – д-р мед. наук, проф., ФГБУ ФБ МСЭ, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: igurieva@mail.ru
 Онучина Юлия Сергеевна – науч. сотр., ФГБУ ФБ МСЭ

Бактериальный (септический) артрит и инфекция протезированного сустава

Б.С.Белов[✉], С.А.Макаров, Е.И.Бялик

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой. 115522, Россия, Москва, Каширское ш., д. 34а

В настоящее время проблемы бактериального артрита (БА) и инфекций протезированного сустава представляются весьма актуальными. БА и инфекции протезированного сустава являются причиной 0,2–0,7% всех госпитализаций в год. Частота летальных исходов при БА существенно не изменилась за последние 25 лет и составляет 5–15%. В статье представлены современные данные об этиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике и лечении указанных нозологических форм.

Ключевые слова: бактериальный артрит, инфекция протезированного сустава, диссеминированная гонококковая инфекция, антибактериальная терапия, профилактика.

[✉]belovbor@yandex.ru

Для цитирования: Белов Б.С., Макаров С.А., Бялик Е.И. Бактериальный (септический) артрит и инфекция протезированного сустава. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (12): 110–116.

Bacterial (septic) arthritis and prosthetic joint infection

B.S.Belov[✉], S.A.Makarov, E.I.Bialik

V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology. 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 34A

Currently, the problem of bacterial arthritis (BA) and prosthetic joint infections seems to be very relevant. BA and prosthetic joint infections are the cause of 0.2–0.7% of all hospital admissions per year. The frequency of deaths in asthma has not changed significantly over the past 25 years and is 5–15%. The article presents modern data on etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment of these clinical entities.

Key words: bacterial arthritis, prosthetic joint infections, disseminated gonococcal infection, antibiotic therapy, prevention.

[✉]belovbor@yandex.ru

For citation: Belov B.S., Makarov S.A., Bialik E.I. Bacterial (septic) arthritis and prosthetic joint infection. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (12): 110–116.

Бактериальный артрит (БА) – быстро прогрессирующее, нередко деструктивное поражение суставов, обусловленное непосредственной инвазией синовиальной оболочки гноеродными микроорганизмами.

Инфекция протезированного сустава (ИПС) – бактериальная колонизация одной или нескольких структур, к которым относятся: области соединения кости с цементом, оболочка и полость искусственного сустава, остатки синовиальной оболочки, окружающие сустав мягкие ткани.

Эпидемиология

БА и ИПС встречаются во всех регионах земного шара и в разных климатогеографических зонах. Они являются причиной 0,2–0,7% всех госпитализаций в год. Наиболее часто поражаются дети и лица старших возрастных групп. В целом ежегодная частота БА составляет 2–12 случаев на 100 тыс. населения, а среди больных ревматоидным артритом (РА) эти значения достигают 30–40 на 100 тыс. [1–3]. По данным российских авторов, частота инфекционных осложнений при протезировании тазобедренного (ТБС) и коленного суставов (КС) составляет 3–6% [4, 5]. Половой диморфизм четко не прослеживается.

Этиология (табл. 1, 2)

Теоретически все известные бактерии могут вызвать БА. Однако на протяжении последних 40 лет наиболее распространенным этиологическим агентом БА остается *Staphylococcus aureus*, являющийся причиной 80% случаев инфекций суставов у больных РА и сахарным диабетом. Данный патоген также выделяют наиболее часто (70–80%) при инфекционном коксите и полиартрикулярных вариантах БА, при этом прослеживается четкая тенденция к нарастанию метициллин-резистентных штаммов возбудителя (*Methicillin-resistant S. aureus* – MRSA). Вероятность наличия MRSA как причины БА существенно повышается у лиц, недавно выписавшихся из стационара, проживающих в домах престарелых, «внутривенных» наркоманов, при наличии кожных язв и длительно стоящих катетеров центральных вен и т.д. На экспериментальных моделях показано, что у *S. aureus* имеются специфические поверхностные белки (адгезины, фибронектинсвязывающие протеины),

которые являются ведущими факторами вирулентности и способствуют процессу адгезии (прилипания) возбудителя к костной и хрящевой тканям [6].

На втором месте по частоте выделения у больных БА находятся стрептококки (главным образом, β-гемолитический стрептококк группы А), которые большей частью ассоциируются с фоновыми аутоиммунными заболеваниями, хронической инфекцией кожи и предшествующей травмой. Пневмококк в качестве возбудителя БА фигурирует в основном у больных хроническим алкоголизмом и/или циррозом печени, но в целом его встречаемость в последние годы существенно снизилась. Стрептококки других групп (В, G, С и F – в порядке убывания) выделяются при БА у больных с иммунной недостаточностью, злокачественными новообразованиями, а также инфекционной патологией пищеварительного и урогенитального тракта.

Грамотрицательные палочки как причина БА выявляются у больных с иммунодефицитом, наркоманов, вводящих наркотики внутривенно, а также пожилых пациентов. БА, вызванный *Neisseria gonorrhoeae*, встречается, как правило, в рамках диссеминированной гонококковой инфекции (ДГИ). Анаэробы в качестве возбудителей БА чаще фигурируют у больных сахарным диабетом и глубокими инфекциями мягких тканей.

Ведущие этиологические агенты БА среди детей – *S. aureus* и *Streptococcus pyogenes*. Роль *Haemophilus influenzae*, ранее встречавшейся достаточно часто при БА у детей, в последние годы значительно уменьшилась в связи с широким внедрением специфической вакцины. В то же время ряд исследователей отмечает рост встречаемости при БА грамотрицательной палочки *Kingella kingae*, являющейся нормальным обитателем ротовой полости у детей младше 2 лет [7].

Среди возбудителей ИПС преобладают стафилококки (в первую очередь коагулазонегативные), стрептококки, грамотрицательные аэробы и анаэробы. Ранние (до 3 мес от момента операции) и отсроченные (3–12, иногда 24 мес) формы ИПС вызываются преимущественно стафилококками (эпидермальными и золотистыми) и развиваются по причине послеоперационной контаминации или вследствие контактного распространения из инфицированной

Микроорганизмы	Частота, %
<i>S. aureus</i>	37–56
<i>Streptococcus</i> spp.	10–28
• <i>Streptococcus pneumoniae</i>	1–10
• <i>S. pyogenes</i> (A)	8–12
• Прочие	4–10
Грамотрицательные бактерии	10–16
• <i>H. influenzae</i>	4–7
• <i>Escherichia coli</i>	6–9
• <i>Pseudomonas</i> spp.	2,5–4
• Прочие	1–4
<i>N. gonorrhoeae</i>	0,6–12
Анаэробы	1,4–3
Грибы	1,3–2
2 патогена и более	3
Не выделено	10–20

Возбудители	Частота, %
Грамположительные	
MSSA	20–62
MRSA	2–49
Коагулазонегативные стафилококки	13–37
<i>Streptococcus</i> spp.	4–27
<i>Enterococcus</i> spp.	6–13
Дифтероиды (<i>Propionibacterium</i> spp., <i>Corynebacterium</i> spp.)	6–20
Грамотрицательные	
<i>Enterobacter</i> spp.	2–16
<i>Pseudomonas</i> spp.	1–4
Прочие	
Анаэробы	1–8
Микобактерии	1–6
Грибы	<1
Полимикробные инфекции	4–56
Не выделено	12–26
Примечание. MSSA – метициллин-чувствительный <i>S. aureus</i> .	

кожи, подкожных тканей, мышц или послеоперационной гематомы. Поздние формы (>12–24 мес) возникают при иницировании другими микробами, представленными в табл. 2, и обусловлены гематогенным путем диссеминации.

Патогенез

В норме успешное функционирование фагоцитов синовиальной мембраны и синовиальной жидкости (СЖ) обеспечивает стерильность суставных тканей. Основные условия развития БА – это совокупность факторов риска, связанных как с макроорганизмом (главным образом противоинфекционный иммунитет и суставной статус), так и с микробом-патогеном (экспозиция, объем инокулята, вирулентность и т.д.).

К наиболее значимым факторам возникновения БА относят ослабление естественных защитных сил макроорганизма, обусловленное пожилым возрастом, тяжелыми сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, цирроз печени, хроническая почечная недостаточность, онкопатология и др.), а также наличие первичных очагов инфекции (пневмония, пиелонефрит, пиодермия и др.). Не менее важной является фоновая суставная патология (РА, подаг-

рический артрит, гемартроз, остеоартрит), а также проводимая в связи с этим терапия и возможные ее осложнения [8–10]. Так, у больных РА вероятность развития БА значительно возрастает при назначении глюкокортикоидов (в том числе внутрисуставно) и цитотоксических иммунодепрессантов, а также ингибиторов фактора некроза опухоли α . В ходе крупного проспективного наблюдательного исследования показано, что применение ингибиторов фактора некроза опухоли α у больных РА повышало риск развития БА в 2,3 раза [11]. Проникновению возбудителя в макроорганизм в значительной степени способствуют различные манипуляции, включая внутривенные введения препаратов (в том числе наркотиков), длительно стоящие катетеры центральных вен, разнообразные инвазивные медицинские вмешательства, а также проникающие колотые и укушенные раны. Существенную роль в развитии БА могут играть врожденные расстройства фагоцитоза, выражающиеся в недостаточности комплемента и нарушении хемотаксиса.

Основные факторы риска ДГИ для женщин: менструация, беременность, послеродовой период, хроническая бессимптомная эндоцервикальная инфекция; для мужчин: гомосексуализм; для лиц обоего пола: экстрагенитальная гонококковая инфекция (ГИ), беспорядочные половые связи, низкий социально-экономический и образовательный статус, системная красная волчанка, употребление наркотиков внутривенно, ВИЧ-инфекция, врожденный дефицит С3–С4-компонентов комплемента [12, 13].

К основным факторам риска ИПС относятся:

- 1) системные: пожилой возраст, ожирение, сахарный диабет, РА, табакокурение, онкопатология, иммунодефицитные состояния вследствие коморбидной патологии и/или проводимого лечения;
- 2) интраоперационные: двусторонняя артропластика, длительность операции более 160 мин, аутогемотрансфузия;
- 3) послеоперационные: нарушение заживления ран (некроз или расхождение краев раны, поверхностная инфекция, гематома), фибрилляция предсердий, инфекции мочевыводящих путей, *S. aureus*-бактериемия, удлинение сроков госпитализации.

При существовании нескольких факторов вероятность инфекционного поражения сустава существенно повышается. Показано, что наличие инфекций кожи у пациентов с протезами ТБС или КС повышает риск развития ИПС в 5 раз [14].

Проникновение возбудителя в сустав происходит преимущественно путем гематогенной диссеминации в период транзитной или стойкой бактериемии, лимфогенного распространения из ближайших к суставу очагов инфекции, а также при прямом попадании, обусловленном медицинскими манипуляциями (артроцентез, артроскопия) и проникающими травмами, вызванными шипами растений или другими контаминированными предметами.

Инвазия бактерий в синовиальную оболочку влечет за собой активный воспалительный клеточный ответ и выход клеток, участвующих в воспалении, в полость сустава. Под влиянием продуктов жизнедеятельности бактерий происходит стимуляция иммунного ответа и высвобождение разнообразных медиаторов воспаления. Накопление провоспалительных цитокинов и продуктов аутолиза фагоцитов – протеаз приводит к торможению синтеза хряща и его деградации с последующей деструкцией хрящевой и костной ткани и формированием костного анкилоза.

При ранней адекватной антибактериальной терапии (АБТ) процесс может закончиться полным выздоровлением. Однако возможно развитие хронического персистирующего «стерильного» синовита, являющегося иммуновоспалительной реакцией на антигены фрагментов бактерий или пораженного хряща.

Клиническая картина

Для БА типично острое начало с выраженных болей, припухлости, гиперемии кожи и гипертермии пораженного сустава. У 60–80% больных наблюдается лихорадочный синдром, который в 1/4 случаев сопровождается потрясающим ознобом. Следует отметить, что на фоне активной противовоспалительной терапии по поводу основного заболевания, при поражении тазобедренных и крестцово-подвздошных суставов, у больных пожилого возраста температура тела может быть субфебрильной и даже нормальной, при этом нарастающая интенсивная артралгия является единственным симптомом заболевания. В абсолютном большинстве случаев (80–90%) поражается один сустав (чаще – коленный или тазобедренный). Инфекционный процесс в суставах кистей, как правило, возникает вследствие проникающих колотых ран или укусов. У 10–15% больных может иметь место олиго- или полиартикулярный тип поражения, особенно при развитии БА на фоне РА, системных болезней соединительной ткани и у наркоманов, вводящих наркотики внутривенно. Кроме того, для БА у «внутривенных» наркоманов характерны более медленное начало, длительное течение и частые поражения синдесмозов туловища (крестцово-подвздошные и грудино-ключичные сочленения, лонное сращение).

При локализации процесса в ТБС или крестцово-подвздошных суставах нередко отмечаются боли в нижней части спины, ягодицах и по передней поверхности бедра. В подобных ситуациях может быть полезным проведение специальных проб. В частности, проба Патрика, или симптом FABERE (начальные буквы слов flexio, abductio, externa rotatio, extensio), помогает выявить патологию ТБС. При выполнении этой пробы лежащий на спине больной сгибает одну ногу в ТБС и КС и прикасается латеральной лодыжкой к надколеннику другой вытянутой ноги. Давление на колено согнутой ноги в случае поражения вызывает в ней боль. Положительный симптом Генслена (боль в области крестцово-подвздошного сочленения при максимальном сгибании суставов ноги на той же стороне и максимальное разгибание их на другой стороне) свидетельствует о наличии сакроилеита.

При развитии БА в рамках ДГИ клиническая симптоматика включает общее недомогание, лихорадку, кожные высыпания и теносиновит. Гонорейный дерматит развивается у 66–75% больных ДГИ и характеризуется немногочисленными геморрагическими папулезными или пустулезными высыпаниями, большей частью безболезненными, диаметром от 1 до 3 мм с локализацией на дистальных участках конечностей. Возможно формирование пузырей с геморрагическим содержимым, однако в типичных случаях образуется папулопустула, имеющая геморрагический или некротический центр с округлым фиолетовым ореолом. Как правило, сыпь претерпевает обратное развитие в течение 4–5 дней и оставляет после себя нестойкую пигментацию. Теносиновит развивается у 2/3 больных ДГИ, имеет асимметричный характер, поражает преимущественно сухожильные влагалища кистей и стоп и протекает параллельно с кожными изменениями. В рамках ДГИ возможно развитие гепатита, миоперикардита, крайне редко – эндокардита, менингита, перигепатита (синдром Фитц-Хью–Куртиса), респираторного дистресс-синдрома у взрослых и остеомиелита.

Резкая боль при движении с фиксацией ТБС в положении сгибания и наружной ротации может быть единственным проявлением бактериального коксита у маленьких детей.

При ИПС начало заболевания может быть острым или подострым в зависимости от вирулентности возбудителя. При ранней ИПС системные и локальные проявления выражены более ярко и включают лихорадку, боль, гиперемию кожи и припухлость в области протеза, сопровож-

дающиеся образованием свищей и оттоком гнойного отделяемого. Поздняя инфекция в течение длительного времени может проявляться лишь периодическим болевым синдромом при отсутствии признаков системной воспалительной реакции. Неадекватное лечение в обоих указанных вариантах может привести к бактериемии и сепсису.

В процессе сбора анамнеза у больного с предполагаемой ИПС уточняется информация о типе протеза, дате имплантации, предшествующих хирургических вмешательствах на суставах, наличии коморбидных состояний, а также предшествующей и текущей АБТ.

Наиболее частыми симптомами инфекций протезированного ТБС являются гнойное отделяемое (79%), боль в суставе (67%), локальные воспалительные симптомы (63%), лихорадка (46%), длительно сохраняющийся свищ (33%), поверхностные инфекции кожи (23%). При поражении протеза КС чаще встречаются боли в суставе (88%), локальные воспалительные симптомы (78%), гноетечение (59%), лихорадка (41%), длительно сохраняющийся свищ (22%) [15].

Нередко большие трудности вызывает разграничение хирургической инфекции кожи от гнойного поражения суставного протеза. Окончательный диагноз ставится по данным анализов крови, исследования аспирата из полости искусственного сустава и/или костного биоптата, взятого вблизи области соединения цемента с протезом.

Диагностика

При анализе периферической крови у больных БА, как правило, выявляют лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево и значительное повышение СОЭ. Однако в 1/2 случаев развития БА у больных РА, получающих системную терапию глюкокортикоидами, число лейкоцитов может быть нормальным.

В отсутствие фоновых воспалительных заболеваний большое диагностическое значение, особенно при ИПС, имеют повышенные уровни С-реактивного белка. Так, при поражении инфекционным процессом протеза ТБС чувствительность и специфичность С-реактивного белка (>5 мг/л) составили 95 и 62% соответственно [16].

Развернутый анализ СЖ (включая микробиологическое исследование), полученной с помощью пункционной аспирации из пораженного сустава, составляет основу диагностики БА. Посев СЖ выполняется сразу же после ее взятия (у постели больного) на среды для аэробных и анаэробных возбудителей. Для получения предварительной информации об инфектогене и назначения эмпирической АБТ необходимо окрашивание мазков по Граму, желателен предварительный центрифугирование СЖ. В этом случае диагностическая эффективность метода составляет 75 и 50% при инфицировании грамположительными кокками и грамотрицательными палочками соответственно.

Визуально СЖ при БА имеет гнойный характер, серовато-желтого или кровянистого цвета, интенсивно мутная, густая, с большим аморфным осадком. При подсчете лейкоцитов уровень цитоза (с преобладанием нейтрофилов более 85%) часто превышает таковой при других воспалительных заболеваниях (РА, подагрический артрит, реактивные артриты). Показано, что если число лейкоцитов в СЖ составляет более 25 000/мм³, более 50 000/мм³ и более 100 000/мм³, то вероятность наличия БА возрастает в 2,9, 7,7 и 28 раз соответственно [17]. В СЖ также отмечаются низкое содержание глюкозы, составляющее менее 1/2 от ее сывороточной концентрации, и высокий уровень молочной кислоты.

Посевы крови на гемокультуру дают положительные результаты в 50% случаев. Диагностическая значимость прокальцитонинового теста в разграничении септических и

асептических артритов окончательно не определена и ограничена пациентами без сопутствующих очагов инфекции. У больных с предполагаемой ИПС рутинное применение прокальцитонинового теста не рекомендуется по причине очень низкой чувствительности (33%) [18, 19].

При подозрении на гонококковую этиологию артрита показано культуральное исследование отделяемого из уретры (у мужчин) или шейки матки (у женщин). С целью подавления сапрофитной флоры посева выполняют на селективные среды с добавлением антибиотиков (среда Тайера–Мартина). В случае наличия ГИ положительный результат при однократном посеве получают в 80–90% случаев. Учитывая возможность ассоциированной инфекции, всех больных ГИ рекомендуется обследовать на наличие хламидиоза и других заболеваний, передаваемых половым путем (сифилис, ВИЧ-инфекция и др.).

Рентгенография сустава входит в число первоочередных диагностических мероприятий, поскольку она позволяет исключить сопутствующий остеомиелит и определиться с дальнейшей тактикой обследования и лечения больного. Следует отметить, что отчетливые изменения на рентгенограммах при БА (остеопороз, сужение суставной щели, краевые эрозии) появляются примерно на 2-й неделе от начала заболевания.

Методы радиоизотопного сканирования с технецием, галлием или индием особенно важны в тех случаях, когда исследуемый сустав располагается глубоко в тканях или труднодоступен для пальпации (тазобедренные, крестцово-подвздошные). Эти методики также помогают выявить изменения, присущие БА, на ранних стадиях процесса, т.е. в течение первых 2 сут, когда рентгенологические изменения еще отсутствуют.

При компьютерной томографии деструктивные изменения костной ткани выявляются значительно раньше, чем на обзорных рентгенограммах. Данный метод наиболее информативен в случаях поражения крестцово-подвздошных и грудно-ключичных сочленений. Магнитно-резонансное исследование позволяет выявить на ранних стадиях заболевания отек мягких тканей и выпот в полость сустава, а также остеомиелит.

Наиболее значимые результаты в диагностике ИПС могут быть получены при пункции и/или биопсии пораженных тканей (чувствительность более 80%, специфичность – 90%). Применение АБТ в течение 3 предшествующих месяцев значительно снижает вероятность роста возбудителей в биоматериале. В связи с этим рекомендуется выполнять биопсию до назначения антибиотиков. В случае генерализации инфекционного процесса антимикробную терапию назначают сразу после выполнения биопсии. Если же больной уже получает указанную терапию, последнюю рекомендуется отменить (если позволяет состояние пациента) как минимум за 48 ч до взятия материала (оптимально за 10–14 сут).

При ревизионной операции рекомендуется взятие биоптатов (от 3 до 6) из разных, наиболее проблемных (по мнению хирурга-ортопеда) участков тканей с использованием отдельных инструментов для снижения вероятности контаминации и получения искаженных результатов.

Оптимальная длительность инкубации образцов перипротезной ткани неизвестна. В течение 1-й недели возможно выделение 76,3% возбудителей, остальные дают рост только на 2-й неделе инкубации [20]. К последним, в частности, относят *Propionibacterium* spp и *Corynebacterium* spp.

Предварительная сонификация (обработка ультразвуком) удаленного протезного материала может значительно повысить частоту выделения возбудителей вследствие разрушения микробных биопленок. По данным A.Trampuz и соавт., применение этой методики достоверно повышало чувствительность микробиологического исследования в диагностике ИПС ТБС и КС по сравнению с тканевой культурой (78,5 и 60,8% соответственно; $p < 0,001$) [21].

В то же время сонификация не способствует выделению грибов и микобактерий.

Применение ПЦР-анализа для идентификации возбудителей ИПС возможно, но не имеет явных преимуществ перед культуральными методами.

В соответствии с рекомендациями экспертов Общества инфекций костно-суставной системы (Musculoskeletal Infection Society) [22], диагноз ИПС считается определенным при наличии следующих критериев:

- 1) свищевой ход, соединяющийся с протезом; или
- 2) возбудитель, выделенный из двух отдельно взятых образцов тканей или СЖ из области пораженного протезированного сустава; или
- 3) имеется 4 из 6 следующих критериев:
 - а) повышение СОЭ > 30 мм/ч или сывороточного содержания С-реактивного белка более 10 мг/л;
 - б) лейкоцитоз в СЖ;
 - в) повышенное содержание нейтрофилов в СЖ;
 - г) наличие гноя в пораженном суставе;
 - д) выделение возбудителя из одного образца перипротезной ткани или СЖ;
 - е) при гистологическом исследовании перипротезной ткани – не менее 5 нейтрофилов в каждом из 5 полей зрения при большом увеличении микроскопа (ув. 400).

Однократное выделение возбудителя с малой вирулентностью (например коагулазонегативные стафилококки или *Propionibacterium acnes*) при отсутствии других критериев не рассматривается как репрезентативное для ИПС.

По мнению экспертов Американского общества инфекционных болезней (Infection Disease Society of America – IDSA) [23], в качестве критериев определенного диагноза ИПС рассматриваются следующие:

- 1) свищевой ход, соединяющийся с протезом; или
- 2) наличие гноя в пораженном суставе при отсутствии других причин; или
- 3) выделение одного и того же возбудителя из 2 и более образцов перипротезной ткани и СЖ.

Диагнозу ИПС также соответствуют патоморфологические признаки острого воспаления в перипротезной ткани, полученной при дебридменте или удалении протеза, а также рост высоковирулентной флоры (например, *S. aureus*), полученной в одном образце биоптата ткани или СЖ. Аналогично указанному, однократный рост микробов, являющихся распространенными контаминантами, не рассматривается как признак определенного диагноза ИПС.

Эксперты IDSA подчеркивают, что наличие ИПС возможно и в случаях, не соответствующих указанным критериям. В подобных ситуациях решение о диагнозе принимается лечащим врачом на основании его личного опыта и тщательной оценки всей имеющейся клинической симптоматики и данных дополнительных исследований.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику БА надо проводить со следующими заболеваниями, проявляющимися острым моноартритом:

- подагрический артрит;
- пирофосфатная артропатия (псевдоподагра);
- РА (моноартикулярный дебют);
- вирусные инфекции (краснуха, гепатит В, парвовирус В19);
- Лайм-боррелиоз;
- реактивные артриты.

Необходимо отметить, что инфекция сустава является одной из немногих неотложных ситуаций в ревматологии,

требующей быстрой диагностики и интенсивного лечения, что позволяет избежать необратимых структурных изменений. Поэтому абсолютное большинство экспертов полагают, что «золотой стандарт» в ранней диагностике БА – это высокая настороженность врача, который должен расценивать каждый острый моноартрит как инфекционный, пока не доказано обратное.

Лечение

Лечении БА – комплексное, включающее антимикробную и симптоматическую терапию, дренаж инфицированной СЖ и лечебную физкультуру.

Антимикробная терапия проводится в течение первых 1–2 сут эмпирически с учетом возраста больного, клинической картины заболевания и результатов исследования мазков СЖ по Граму, в дальнейшем – с учетом выделенного возбудителя и его чувствительности к антибиотикам (табл. 3, 4). Антибиотики следует вводить преимущественно парентерально, внутрисуставное их применение нецелесообразно.

Отсутствие позитивной динамики через 2 сут диктует необходимость смены антибиотика. Сохраняющаяся ускоренная СОЭ служит показанием к продлению сроков лечения, которое в среднем составляет 3–4 нед (иногда до 6 нед), но не менее 2 нед после ликвидации всех признаков заболевания.

Значительное улучшение самочувствия больного после назначения пенициллинов в прошлом считалось одним из диагностических признаков ДГИ. Однако в связи с появлением все большего количества пенициллинорезистентных штаммов *N. gonorrhoeae* эти средства для лечения ГИ в настоящее время не применяются.

Антибиотиками выбора для лечения гонококкового артрита являются цефалоспорины III поколения – цефтриаксон (1–2 г/сут внутривенно) или цефотаксим (3 г/сут в 3 введения внутривенно), назначаемые в течение

7–10 дней. В дальнейшем проводится пероральная терапия ципрофлоксацином (1000 мг/сут в 2 приема) или офлоксацином (800 мг/сут в 2 приема). У лиц моложе 18 лет и у больных с непереносимостью фторхинолонов назначают цефксим (800 мг/сут внутрь в 2 приема). Сроки АБТ гонококкового артрита должны составлять также не менее 2 нед после ликвидации всех признаков заболевания. Учитывая большую вероятность сопутствующей хламидийной инфекции, указанные схемы лечения должны быть дополнены приемом азитромицина (1 г внутрь однократно) или доксициклина (200 мг/сут внутрь в 2 приема в течение 7 дней).

Дополнительно к антимикробной терапии назначают анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак, кетопрофен, нимесулид, мелоксикам и др.).

Дренаж инфицированного сустава производят (иногда по несколько раз в день) методом закрытой аспирации через иглу. С целью оценки эффективности лечения каждый раз выполняют подсчет лейкоцитов, окрашивание по Граму и посевы СЖ. Открытое хирургическое дренирование инфицированного сустава осуществляют при наличии следующих показаний:

- Инфицирование ТБС и, возможно, плечевого сустава.
- Остеомиелит позвонков, сопровождающийся сдавлением спинного мозга.
- Анатомические особенности, затрудняющие дренирование сустава (например, грудно-ключичное сочленение).
- Невозможность удаления гноя при закрытом дренировании через иглу из-за повышенной вязкости содержимого или спаечного процесса в полости сустава.
- Неэффективность закрытой аспирации (персистенция возбудителя или отсутствие снижения лейкоцитоза в СЖ).
- Сопутствующий остеомиелит, требующий проведения хирургического дренирования.

Таблица 3. Эмпирическая АБТ БА [24, 25]

Категории больных	Схемы лечения*
Новорожденные до 3 мес	а) оксациллин 25 мг/кг в сутки в 4 введения плюс гентамицин 2,5 мг/кг 3 раза в сутки б) оксациллин 25 мг/кг в сутки в 4 введения плюс цефотаксим 50 мг/кг каждые 6 ч или цефтриаксон 50 мг/кг в сутки в) цефуроксим 150 мг/кг в сутки в 3 введения
Дети до 14 лет	а) оксациллин 50–100 мг/кг в сутки в 4 введения плюс цефтриаксон 80 мг/кг (но не более 2 г/сут) б) при высокой вероятности MRSA – ванкомицин** 40 мг/кг в 2 введения, но не более 2 г/сут
Взрослые и дети старше 14 лет (лечение назначают, исходя из результатов окрашивания по Граму):	
а) гроздевидные колонии грамположительных кокков (вероятно стафилококки)	а) оксациллин 2 г 4–6 раз в сутки б) цефазолин 2 г 3 раза в сутки в) при высокой вероятности MRSA – ванкомицин** 1 г 2 раза в сутки
б) колонии грамположительных кокков в виде цепочек (вероятно стрептококки)	ампициллин 2 г 4 раза в сутки
в) грамотрицательные палочки	а) ципрофлоксацин 400 мг 2 раза в день б) цефтриаксон 1–2 г 2 раза в сутки в) цефотаксим 2 г 3 раза в сутки
г) микроорганизмы не определяются	а) имипенем/циластатин 500 мг 4 раза в сутки б) ампициллин/сульбактам 1,5–3 г 4 раза в сутки в) цефепим 2 г 2 раза в сутки

*Все препараты вводят внутривенно или внутримышечно; **вводят внутривенно медленно (!) в течение 60–120 мин.

Таблица 4. Этиотропная антимикробная терапия БА [24, 25]

Возбудитель	Препараты 1-го ряда	Альтернативные препараты
MSSA	Оксациллин или цефазолин	Клиндамицин
MRSA	Ванкомицин	Линезолид
Стрептококки	Ампициллин ± аминогликозид	Ванкомицин или линезолид
Грамотрицательные палочки (кроме <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	Цефтриаксон или цефотаксим	Фторхинолоны
<i>P. aeruginosa</i>	Цефтазидим или цефепим Метронидазол	Ципрофлоксацин или имипенем/циластатин
Анаэробы		Клиндамицин или ампициллин/сульбактам

- Артрит, развившийся вследствие попадания инородного тела в суставную полость.
- Позднее начало терапии (более 7 дней).

В течение первых 2 сут сустав иммобилизируют. Начиная с 3-го дня болезни осуществляют пассивные движения в суставе. К нагрузкам и/или активным движениям в суставе переходят после исчезновения артралгии.

В настоящее время общепринятым подходом к лечению ИПС считается сочетание хирургического вмешательства и этиотропной АБТ. Выбор конкретного метода лечения определяется состоянием больного, коморбидной патологией, выраженностью и длительностью инфекционного процесса.

Основа хирургической тактики – решение вопроса о возможности сохранения или повторной установке эндопротеза. С этой позиции выделяют следующие категории оперативных вмешательств:

- ревизия/дебридмент с сохранением эндопротеза (как правило, при ранней ИПС);
- одно- или двухэтапное реэндопротезирование;
- прочие вмешательства (ревизия с удалением эндопротеза и резекционной артропластикой и др.);
- артродез;
- ампутация.

В процессе двухэтапного эндопротезирования активно применяют местную АБТ путем добавления антибиотиков в костный цемент при установке спейсера или фиксации компонентов эндопротеза.

Вторым важнейшим компонентом лечения ИПС является этиотропная системная АБТ. Основные схемы лечения представлены в табл. 5. В частности, при наличии ИПС стафилококковой этиологии применяют 2–6-недельные курсы парентеральной антибиотикотерапии в сочетании с пероральным приемом рифампицина (300–450 мг дважды в день). В дальнейшем лечение продолжают одним из ан-

тибиотиков, применяемых перорально (табл. 6). При этом общая длительность курса АБТ должна составлять не менее 3 или 6 мес при локализации процесса в ТБС или КС соответственно. Эти же сроки лечения антибиотиками необходимо соблюдать у больных, которым повторное оперативное вмешательство на суставах противопоказано по тем или иным причинам (тяжесть общего состояния, высокий риск угрожающих жизни осложнений, выраженная органная недостаточность и т.д.).

Профилактика

В соответствии с рекомендациями экспертов Американской ортопедо-хирургической академии и Американской урологической ассоциации [26] профилактике ИПС подлежат все реципиенты суставных протезов в течение первых 2 лет после операции, больные с иммуносупрессией, обусловленной фоновым заболеванием (РА, системная красная волчанка) или лекарственной/лучевой терапией, а также пациенты с отягощающей сопутствующей патологией (перенесенная инфекция суставного протеза, гемофилия, ВИЧ-инфекция, инсулинзависимый диабет типа 1, злокачественные новообразования) при выполнении у них разнообразных манипуляций, связанных с возможным нарушением целостности слизистой мочевыводящего тракта (литотрипсия, эндоскопия, трансректальная биопсия простаты и т.д.), или каких-либо урологических вмешательств у лиц с высоким риском бактериальной колонизации (длительно стоящие мочевые катетеры, стенты, задержка мочи, наличие в анамнезе инфекций мочевыводящих путей или простатита, отведение мочи и т.д.).

В качестве стандартной схемы профилактики назначают цiproфлоксацин 500 мг, или левофлоксацин 500 мг, или офлоксацин 400 мг внутрь за 1–2 ч до процедуры. В случае непереносимости фторхинолонов применяют альтернативные схемы:

Таблица 5. Схемы этиотропной антимикробной терапии ИПС [23]

Возбудитель	Схемы выбора	Альтернативные схемы	Примечания
Стафилококки метициллин-чувствительные	Оксациллин 1,5–2 г внутривенно 4–6 раз в сутки, или цефазолин 1–2 г внутривенно 3 раза в сутки, или цефтриаксон 1–2 г/сут внутривенно	Ванкомицин 15 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, или даптомицин 6 мг/кг в сутки внутривенно, или линезолид 600 мг внутрь/внутривенно 2 раза в сутки	Рифампицин и другие препараты
Стафилококки метициллин-резистентные	Ванкомицин 15 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки	Даптомицин 6 мг/кг в сутки внутривенно или линезолид 600 мг внутрь/внутривенно 2 раза в сутки	Рифампицин и другие препараты
<i>Enterococcus</i> spp. пенициллин-чувствительные	Пенициллин G 20–24 млн ЕД/сут внутривенно в 6 введениях или ампициллин 12 г/сут внутривенно в 6 введениях	Ванкомицин 15 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, или даптомицин 6 мг/кг в сутки внутривенно, или линезолид 600 мг внутрь/внутривенно 2 раза в сутки	4–6 нед. Возможно добавление аминогликозидов. Ванкомицин применять только при аллергии на пенициллин
<i>Enterococcus</i> spp. пенициллин-резистентные	Ванкомицин 15 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки	Линезолид 600 мг внутрь/внутривенно 2 раза в сутки или даптомицин 6 мг/кг в сутки внутривенно	4–6 нед. Возможно добавление аминогликозидов
<i>P. aeruginosa</i>	Цефепим 2 г внутривенно 2 раза в сутки или меропенем 1 г внутривенно 3 раза в сутки	Цiproфлоксацин 750 мг внутрь 2 раза в сутки или 400 мг внутривенно 2 раза в сутки или цефтазидим 2 г внутривенно 3 раза в сутки	4–6 нед. Возможно добавление аминогликозидов
<i>Enterobacter</i> spp.	Цефепим 2 г внутривенно 2 раза в сутки или эртапенем 1 г/сут внутривенно	Цiproфлоксацин 750 мг внутрь 2 раза в сутки или 400 мг внутривенно 2 раза в сутки	4–6 нед
<i>Enterobacteriaceae</i>	Внутривенно β-лактамы (на основании чувствительности <i>in vitro</i>) или цiproфлоксацин 750 мг внутрь 2 раза в сутки		4–6 нед
β-Гемолитические стрептококки	Пенициллин G 20–24 млн ЕД/сут внутривенно в 6 введениях или цефтриаксон 2 г/сут внутривенно	Ванкомицин 15 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки	4–6 нед. Ванкомицин применять только при аллергии на пенициллин
<i>P. acnes</i>	Пенициллин G 20 млн ЕД/сут внутривенно в 6 введениях или цефтриаксон 2 г/сут внутривенно	Клиндамицин 600–900 мг внутривенно 3 раза в сутки, или 300–450 мг внутрь 4 раза в сутки, или ванкомицин 15 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки	4–6 нед. Ванкомицин применять только при аллергии на пенициллин

Таблица 6. Антимикробные препараты для длительного перорального приема при ИПС [23]		
Возбудитель	Схемы выбора	Альтернативные схемы
Стафилококки метициллин-чувствительные	Цефалексин 500 мг внутрь 3–4 раза в сутки или цефадроксил 500 мг внутрь 2 раза в сутки	Клиндамицин 300 мг внутрь 4 раза в сутки или амоксициллин/клавуланат 625 мг внутрь 3 раза в сутки
Стафилококки метициллин-резистентные	Ко-тримоксазол 480 мг внутрь 2 раза в сутки Доксициклин 100 мг внутрь 2 раза в сутки	
β -Гемолитические стрептококки	Пенициллин V 500 мг внутрь 2–4 раза в сутки или амоксициллин 500 мг внутрь 3 раза в сутки	Цефалексин 500 мг внутрь 3–4 раза в сутки
<i>Enterococcus</i> spp. пенициллин-чувствительные	Пенициллин V 500 мг внутрь 2–4 раза в сутки или амоксициллин 500 мг внутрь 3 раза в сутки	
<i>P. aeruginosa</i>	Ципрофлоксацин 250–500 мг внутрь 2 раза в сутки	Пероральная терапия β -лактамами на основании результатов чувствительности <i>in vitro</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>	Ко-тримоксазол 480 мг внутрь 2 раза в сутки	
<i>Propionibacterium</i> spp.	Пенициллин V 500 мг внутрь 2–4 раза в сутки или амоксициллин 500 мг внутрь 3 раза в сутки	Цефалексин 500 мг внутрь 3–4 раза в сутки Доксициклин 100 мг внутрь 2 раза в сутки

а) ампициллин 2 г внутривенно + гентамицин 1,5 мг/кг внутривенно;

или

б) ванкомицин 1 г внутривенно в течение 1–2 ч + гентамицин 1,5 мг/кг внутривенно или внутримышечно.

В обоих случаях введение препаратов завершают за 30–60 мин до процедуры.

Следует отметить, что ранее широко практиковавшаяся антибиотикопрофилактика ИПС перед стоматологическими манипуляциями в настоящее время признана нецелесообразной.

Прогноз

Прогноз благоприятный при отсутствии серьезных фоновых заболеваний и своевременной адекватной антибиотикотерапии. В противном случае возникает необратимая утрата функции сустава, которая развивается у 25–50% больных. Летальность при БА зависит от возраста пациентов, наличия сопутствующей патологии и выраженности иммуносупрессии. Частота летальных исходов при БА существенно не изменилась за последние 25 лет и составляет 5–15%.

Литература/References

- Balsa A, Martin-Mola E. Infectious arthritis: bacterial arthritis. In: Hochberg ML, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. Rheumatology. 6th ed. Philadelphia: Mosby, 2015; p. 885–93.
- Kennedy N, Chambers ST, Nolan I et al. Native Joint Septic Arthritis: Epidemiology, Clinical Features, and Microbiological Causes in a New Zealand Population. *J Rheumatol* 2015; 42 (12): 2392–7.
- Ohl CA, Forster D. Infectious arthritis of native joints. In: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders, 2015; p. 1302–17.
- Храмов А.Э., Макаров М.А., Бялик Е.И. и др. Проблемы диагностики, профилактики и лечения перипротезной инфекции у больных ревматическими заболеваниями. Научно-практическая ревматология. 2015; 5: 558–63. / Khramov A.E., Makarov M.A., Bialik E.I. i dr. Problemy diagnostiki, profilaktiki i lecheniia periproteznoi infektsii u bol'nykh revmaticheskimi zabolovaniami. Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2015; 5: 558–63. [in Russian]
- Пичхадзе И.М., Жадин А.В., Кузьменков В.А. и др. Лечение больных с гнойно-воспалительными осложнениями после эндопротезирования тазобедренного сустава. Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н.Приорова. 2009; 3: 45–50. / Pichkhadze I.M., Zhadin A.V., Kuz'menkov V.A. i dr. Lechenie bol'nykh s gnoino-vospalitel'nyimi oslozheneniami posle endoprotezirovaniia tazobedrennogo sustava. Vestn. travmatologii i ortopedii im. N.N.Priorova. 2009; 3: 45–50. [in Russian]
- Colavite PM, Sartori A. Septic arthritis: immunopathogenesis, experimental models and therapy. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis* 2014; 20: 19.
- Lahmann JD, Lahmann SJ. Etiology of septic arthritis in children: an update for the 1990s. *Pediatr Emerg Care* 1999; 15: 40–2.
- Wang DA, Tambyah PA. Septic arthritis in immunocompetent and immunosuppressed hosts. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015; 29 (2): 275–89.
- Maki DG. Risk for septic arthritis was increased in adults with incident diagnosis of gout. *Ann Intern Med* 2015; 163 (12): JC12.
- Lim SY, Lu N, Choi HK. Septic arthritis in gout patients: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54 (11): 2095–9.
- Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK et al. Risk of septic arthritis in patients with rheumatoid arthritis and the effect of anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (10): 1810–4.
- Bardin T. Gonococcal arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17 (2): 201–8.
- Cucurull E, Espinosa LR. Gonococcal arthritis. *Rheum Dis Clin North America* 1998; 24: 305–22.
- Kaandorp CJ, van Schaardenburg D, Krijnen P et al. Risk factors for septic arthritis in patient with joint disease. A prospective study. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1819–25.
- Rodríguez-Baño J, del Toro MD, Lupión C et al. Arthroplasty-related infection: incidence, risk factors, clinical features, and outcome. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26 (10): 614–20.
- Müller M, Morawietz L, Hasart O et al. Diagnosis of periprosthetic infection following total hip arthroplasty – evaluation of the diagnostic values of pre- and intra-operative parameters and the associated strategy to preoperatively select patients with a high probability of joint infection. *J Orthop Surg Res* 2008; 3: 31.
- Margaretten ME, Kohlwes J, Moore D, Bent S. Does this adult patient have septic arthritis? *JAMA* 2007; 297 (13): 1478–88.
- Paosong S, Narongroeknawin P, Pakchotanon R et al. Serum procalcitonin as a diagnostic aid in patients with acute bacterial septic arthritis. *Int J Rheum Dis* 2015; 18 (3): 352–9.
- Shaikh MM, Hermans LE, van Laar JM. Is serum procalcitonin measurement a useful addition to a rheumatologist's repertoire? A review of its diagnostic role in systemic inflammatory diseases and joint infections. *Rheumatology* 2015; 54 (2): 231–40.
- Schäfer P, Fink B, Sandow D et al. Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. *Clin Infect Dis* 2008; 47 (11): 1403–9.
- Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med* 2007; 357 (7): 654–63.
- Workgroup Convened by the Musculoskeletal Infection Society. New definition for periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty* 2011; 26 (8): 1136–8.
- Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2013; 56 (1): e1–e25.
- Rao N. Septic arthritis. *Curr Treat Opt Infect Dis* 2002; 4: 279–87.
- Trampuz A, Steckelberg JM. Septic arthritis. *Curr Treat Opt Infect Dis* 2003; 5: 337–44.
- Urologic surgery antimicrobial prophylaxis. Pocket Guide, May 15, 2013 version. URL: <http://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Antimicrobial-Prophylaxis-PocketTable.pdf>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белов Борис Сергеевич – д-р мед. наук, зав. лаб. изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой. E-mail: belovbor@yandex.ru

Макаров Сергей Анатольевич – канд. мед. наук, зав. лаб. ревмоортопедии и реабилитации ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой

Бялик Евгений Иосифович – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. ревмоортопедии и реабилитации ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой

Панникулиты в ревматологической практике

Б.С.Белов^{✉1}, О.Н.Егорова¹, Н.М.Савушкина¹, Ю.А.Карпова¹, С.Г.Раденска-Лоповок²

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой. 115522, Россия, Москва, Каширское ш., д. 34А;

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

Под панникулитами понимают группу гетерогенных воспалительных заболеваний, характеризующихся поражением подкожной жировой клетчатки. Многообразие их форм и вариантов течения требует проведения тщательного обследования больного с целью верификации диагноза. В статье представлен диагностический алгоритм, изложены принципы дифференциальной диагностики и подходы к лечению панникулитов в современной ревматологической практике.

Ключевые слова: панникулиты, диагностика, дифференциальный диагноз, лечение.

[✉]belovbor@yandex.ru

Для цитирования: Белов Б.С., Егорова О.Н., Савушкина Н.М. и др. Панникулиты в ревматологической практике. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (12): 117–122.

Panniculitis in rheumatological practice

B.S.Belov^{✉1}, O.N.Egorova¹, N.M.Savushkina¹, Yu.A.Karpova¹, S.G.Radenska-Lopovok²

¹V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology. 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 34A;

²I.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

Under panniculitis the heterogeneous group of inflammatory diseases characterized by lesions of subcutaneous fat is understood. The variety of their forms and course options requires a careful examination of the patient for the purpose of verification of the diagnosis. The article presents a diagnostic algorithm, setting out the principles of differential diagnosis and treatment approaches to panniculitis in modern rheumatology practice.

Key words: panniculitis, diagnosis, differential diagnosis, treatment.

[✉]belovbor@yandex.ru

For citation: Belov B.S., Egorova O.N., Savushkina N.M. et al. Panniculitis in rheumatological practice. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (12): 117–122.

Панникулиты (Пн) представляют собой группу гетерогенных воспалительных заболеваний, характеризующихся поражением подкожной жировой клетчатки (ПЖК) и нередко протекающих с вовлечением в процесс опорно-двигательного аппарата и внутренних органов. Многообразие клинических и гистологических форм, а также отсутствие специфического лечения обуславливают обращение больных Пн к разным специалистам (ревматолог, терапевт, дерматолог, хирург, онколог и др.). Актуальность данной мультидисциплинарной проблемы также обусловлена неуклонным ростом инвалидизации пациентов с разными формами Пн.

Частота Пн зависит от распространенности того или иного заболевания, являющегося этиологическим фактором рассматриваемой патологии в данной конкретной местности, и широко варьирует в разных регионах мира.

Единая концепция этиологии и патогенеза Пн в настоящее время отсутствует. Определенную роль в развитии Пн могут играть инфекции (вирусные, бактериальные), травмы, гормональные и иммунные нарушения, прием лекарственных препаратов, ревматические болезни, заболевания поджелудочной железы, злокачественные новообразования и др. Сообщают о высоком уровне циркулирующих иммунных комплексов, вызывающих поражение ПЖК. Обсуждается роль провоспалительных цитокинов в генезе Пн. Показано, что при Пн активированные макрофаги и лимфоциты продуцируют повышенное количество интерлейкина-2 и фактора некроза опухоли α (ФНО- α). Последний считают ключевым цитокином, участвующим в развитии заболевания [9]. Германскими исследователями выявлена мутация ФНО 1А гена (R92Q, T50M) в ассоциации с повышенными титрами сывороточного ФНО- α при идиопатическом лобулярном Пн (ЛПн) [10].

При гистологическом исследовании кожного биоптата на стадии острого воспаления в дистрофически измененных жировых клетках (адипоцитах) обнаруживаются неспецифические инфильтраты, образованные полиморфно-ядерными лейкоцитами, лимфоцитами и гистиоцитами. Эта стадия быстротекущая и при гистологическом исследовании выявляется редко. Для второй липофагической стадии характерна своеобразная гистиоцитарная реакция:

гистиоциты приобретают форму макрофагов, часто многоядерных, с пенистой цитоплазмой («липофаги»). Они проникают в жировые клетки и поглощают их, так что в некоторых случаях последние оказываются полностью замещенными «липофагами», местами образуются некротические очаги. При фибробластической стадии лимфоциты и фибробласты заполняют участки некроза жировых клеток, коллагеновые волокна фиброзируются, жировая ткань постепенно замещается рубцовой, иногда с отложением солей кальция [1–4, 6].

Следует отметить, что единая общепринятая классификация Пн на сегодняшний день отсутствует. Ряд авторов предложили группировать Пн в зависимости от этиологии и гистоморфологической картины. В соответствии с преимущественным преобладанием воспалительных изменений в соединительнотканых перегородках (септах) или жировых дольках выделяют септальный панникулит (СПн) и ЛПн. Оба типа Пн могут протекать с признаками васкулита и без такового, что находит отражение в клинической картине заболевания (см. таблицу) [5–7].

Основной клинический признак СПн – болезненные изолированные друг от друга четко отграниченные от окружающей ткани узлы, которые имеют разную окраску (от телесной до синюшно-розовой) и размеры до 5 см в диаметре, локализуются, как правило, на нижних конечностях, регрессируют без образования язв и рубцов. При ЛПн узлы чаще множественные, с преимущественной локализацией на нижних и верхних конечностях, реже – на груди, животе, иногда сливаются с формированием конгломератов и обширных бляшек с неровными контурами и бугристой поверхностью. Обычно узлы рассасываются в течение нескольких недель, оставляя «блюдецобразные» западения кожи вследствие атрофии ПЖК, в которых могут откладываться кальцинаты. Иногда узел вскрывается с выделением маслянисто-пенистой массы и формированием плохо заживающих изъязвлений и атрофических рубцов.

Большинство сообщений посвящено кожным формам Пн. Лишь в последние десятилетия появились работы, в которых описаны изменения жировой ткани во внутренних органах, морфологически сходные с таковыми в ПЖК. При системном варианте заболевания в патологический

Гистоморфологическая классификация панникулитов [6, 7].			
Преимущественно СПн		Преимущественно ЛПн	
без васкулита	с васкулитом	без васкулита	с васкулитом
Липоидный некробиоз	Лейкоцитокластический васкулит	Склерозирующий Пн (липодерматосклероз)	Лепрозная узловатая эритема
Очаговая склеродермия	Поверхностный мигрирующий тромбофлебит	Кальцификасия	Феномен Люцио (диффузная лепроматозная лепра)
Подкожная кольцевидная гранулема	Кожная форма узловатого полиартериита	Оксалоз Склерема новорожденных Холодовой панникулит Люпус-панникулит Пн при дерматомиозите Панкреатический Пн α_1 -Антитрипсин-дефицитный Пн Инфекционный Пн Подкожный саркоидоз (саркоид Дарье–Русси) Травматический Пн Липоатрофия Подкожный жировой некроз новорожденных Постстероидный Пн Подагрический Пн Цитофагический гистиоцитарный Пн Пн, ассоциированный с применением галогенов (йодиды, бромиды) Идиопатический узловатый Пн (болезнь Вебера–Крисчена)	Нейтрофильный лобулярный панникулит, ассоциированный с ревматоидным артритом
Некробиотическая ксантогранулема			Индуриативная эритема Базена
Узловатая эритема			Болезнь Крона
			Узловатый васкулит

процесс вовлекается жировая клетчатка забрюшинной области и сальника (мезентериальный Пн) [7, 8, 11], выявляются гепатоспленомегалия, панкреатит, нефропатия, иногда при отсутствии кожной симптоматики. Часто развитию Пн предшествуют лихорадка (до 41°C), слабость, тошнота, рвота, снижение аппетита, полиартралгии, артриты и миалгии, по поводу чего пациент обращается к ревматологу.

Изменения лабораторных показателей при Пн носят неспецифический характер, отражая наличие и выраженность воспалительного процесса. Поэтому они (за исключением α_1 -антитрипсина, амилазы и липазы) позволяют судить только об активности болезни, а не о нозологической принадлежности.

Большое значение для верификации Пн имеет гистоморфологическая картина, характеризующаяся некрозом адипоцитов, инфильтрацией ПЖК воспалительными клетками и переполненными жиром макрофагами («пенистые клетки»).

Успех в диагностике Пн в первую очередь зависит от тщательно собранного анамнеза с указанием сведений о предшествующих заболеваниях, принимаемых лекарственных препаратах, фоновой патологии, а также адекватной оценки клинической симптоматики, лабораторных показателей и выявления типичных морфологических изменений. Нами предложен вариант диагностического алгоритма, предусматривающий несколько этапов обследования для больных Пн (рис. 1). Предварительные результаты показали, что эффективность разработанного алгоритма в диагностике Пн составила 93,4% [12], однако для дальнейшей оценки его чувствительности и специфичности необходимы дальнейшие исследования.

Возможно атипичное течение болезни со слабо выраженной кожной симптоматикой и отсутствием характерных морфологических признаков. В подобных случаях определенный диагноз устанавливают через несколько месяцев и даже лет.

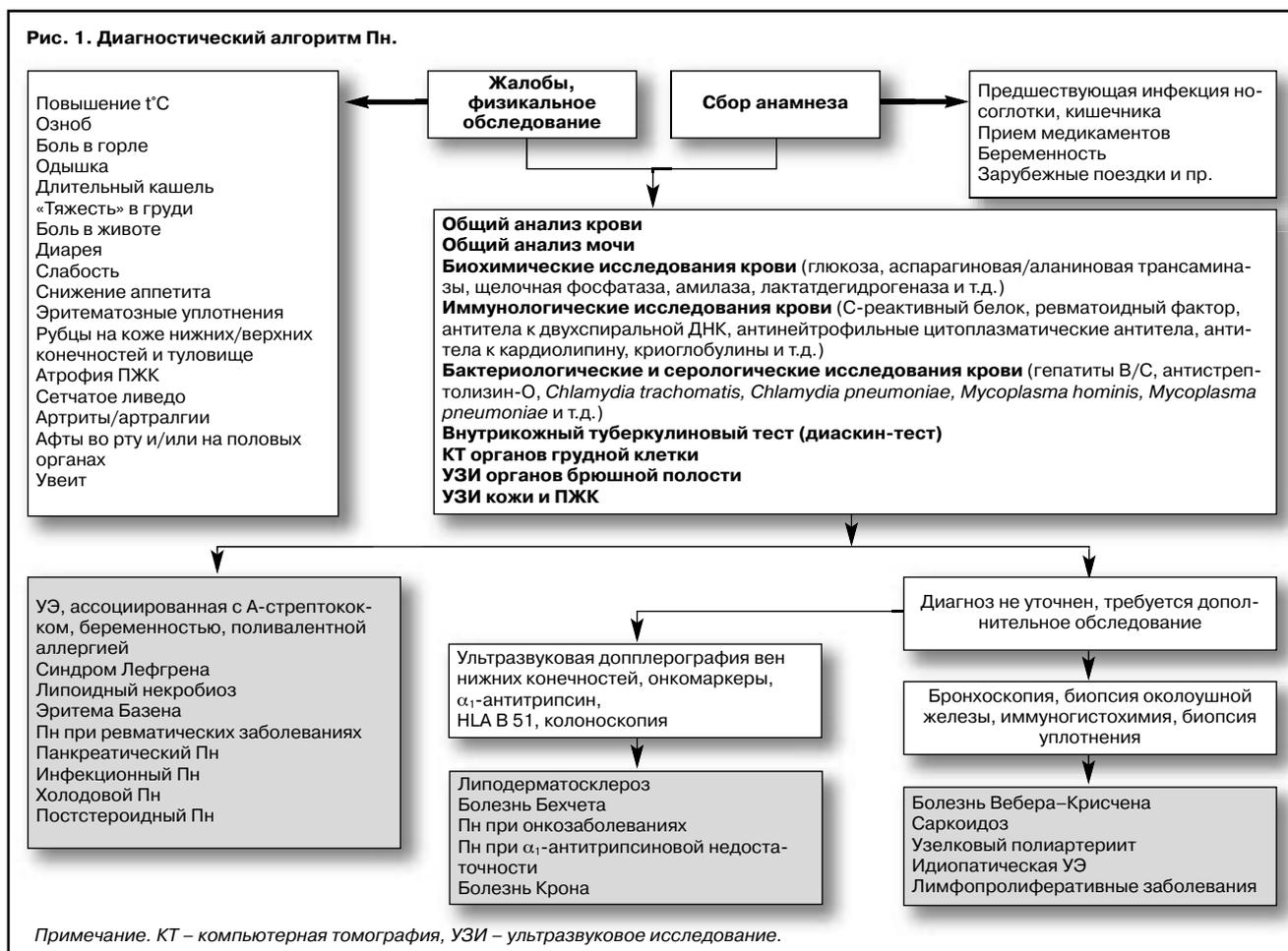
Типичным представителем СПн, протекающего без васкулита, является **узловатая эритема (УЭ)** – неспецифический иммуновоспалительный синдром, возникающий в результате разных причин (инфекции, саркоидоз, аутоиммунные заболевания, прием лекарственных препаратов, воспалительные заболевания кишечника, беремен-

ность, злокачественные новообразования и др.). УЭ встречается чаще у женщин в любом возрасте. Несмотря на то что УЭ не является редким заболеванием и характеризуется достаточно выразительной клинической симптоматикой, до настоящего времени не существует цельной и единой концепции ее этиопатогенеза, клинико-морфологического субстрата и терапии. По нашим данным, УЭ развивается наиболее часто как следствие перенесенной инфекции (как правило, стрептококковая инфекция глотки) или в рамках остро протекающего варианта саркоидоза – синдрома Лефгрена. УЭ может выступать как один из симптомов системной патологии, включая ревматические заболевания, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, онкологические болезни и другие, что может послужить причиной поздних диагностики и, соответственно, назначения адекватной терапии. В типичных случаях УЭ характеризуется поражением кожи в виде резко болезненных мягких, чаще единичных (до 5) эритематозных узлов диаметром 1–5 см, не склонных к слиянию, с преимущественной локализацией на передних поверхностях голеней (рис. 2). Кожные высыпания могут сопровождаться повышением температуры, ознобом, недомоганием, полиартралгиями и миалгиями. Типичной для УЭ является цветовая динамика поражений кожи от бледно-красной до желто-зеленой окраски («цветение синяка») в зависимости от стадии процесса. При УЭ узелки полностью регрессируют без изъязвления, атрофии или образования рубцов.

Несмотря на то что УЭ нередко развивается после инфекции, вызванной β -гемолитическими стрептококками группы А, и протекает с суставным синдромом, сердечная патология в форме эндокардита или эндомиокардита у таких пациентов не выявляется. Не усугубляется тяжесть клапанной патологии и при возникновении УЭ у больных с ревматическими пороками сердца. Таким образом, не отрицая вообще возможности развития данного синдрома у больных с достоверным ревматическим анамнезом, следует подчеркнуть, что УЭ не является отражением активности ревматического процесса и не характерна для острой ревматической лихорадки как таковой.

При саркоидозе УЭ отличается рядом особенностей, в первую очередь обширностью поражения, множественностью и крупными размерами элементов, а также их тенденцией к слиянию (рис. 3). Нередки артралгии и периар-

Рис. 1. Диагностический алгоритм Пн.



тикулярные изменения преимущественно голеностопных, реже – коленных и лучезапястных суставов.

Необходимо отметить, что УЭ, развившаяся в рамках синдрома Лефгрена, не содержит саркоидных гранул, поэтому биопсия ее элементов не информативна в плане верификации саркоидоза. Более высокую диагностическую значимость имеет гистологическое исследование одной из саркоидозных бляшек, которые обычно локализируются симметрично на коже туловища, ягодиц, конечностей и лица. Эти бляшки представляют собой безболезненные четко очерченные возвышающиеся участки уплотнения кожи багрово-синюшной окраски по периферии и атрофичные более бледные в центре и являются одним из системных проявлений хронического саркоидоза [6]. Типичным морфологическим признаком саркоидоза, протекающего с поражением кожи, является наличие неизменного или атрофического эпидермиса с «голой» (т.е. без воспалительной зоны) эпителиоидноклеточной гранулемы, различного числа гигантских клеток типа Пирогова–Лангханса и типа инородных тел. В центре гранулемы признаки казеоза отсутствуют. Эти особенности дают возможность провести дифференциальный диагноз саркоидоза кожи с Пн и липоидным туберкулезом [22].

Липодерматосклероз – дегенеративно-дистрофические изменения ПЖК, возникающие у женщин среднего возраста на фоне хронической венозной недостаточности. Характеризуется острым началом с развитием болезненных гиперемированных уплотнений (не более 5) на коже нижней трети голени (-ей), чаще в области медиальной лодыжки (рис. 4). По мере прогрессирования склероза и атрофии ПЖК и переходе процесса в хроническую стадию в очаге поражения отмечаются гиперпигментация, индурация кожи вплоть до формирования деревянистой плотности с четкой демаркационной линией. Все указанное приводит к характерной деформации нижней трети

голени по типу «перевернутого бокала». В дальнейшем при отсутствии лечения венозной патологии формируются трофические язвы [15]. Полагают, что при наличии характерной клинической картины болезни проведение биопсии не является обязательным по причине плохого заживления кожи и возможного изъязвления в месте взятия образца для гистологического исследования.

Наиболее ярким представителем ЛПн является **идиопатический Пн** (ИПн), или болезнь Пфейфера–Вебера–Крисчена, – редкое малоизученное заболевание из группы диффузных болезней соединительной ткани. Основные клинические проявления: мягкие умеренно болезненные узлы, достигающие в диаметре 2 см и более, расположенные в ПЖК нижних и верхних конечностей, реже – ягодиц, живота, груди и лица (рис. 5). В зависимости от формы узла ИПн подразделяют на узловатый, бляшечный и инфильтративный [8]. При узловатом варианте уплотнения изолированы друг от друга, не сливаются, четко отграничены от окружающей ткани. В зависимости от глубины залегания их окраска варьирует от цвета нормальной кожи до ярко-розовой, а диаметр колеблется от нескольких миллиметров до 5 см и более. Бляшечная разновидность является результатом слияния отдельных узлов в плотнoэластический бугристый конгломерат, цвет кожи над ним варьирует от розового до синюшно-багрового. Иногда уплотнения распространяются на всю поверхность голени, бедра, плеч и т.д., что часто приводит к отеку и выраженной болезненности вследствие сдавливания сосудисто-нервных пучков. Инфильтративная форма характеризуется возникновением флюктуации в зоне отдельных узлов или конгломератов ярко-красного или багрового цвета. Вскрытие очага происходит с выделением желтой маслянистой массы и формированием плохо заживающих изъязвлений. Больным с этой клинической формой

ИПн часто диагностируют абсцесс или флегмону, хотя при вскрытии очагов гнойное содержимое не получают. У отдельных больных возможно поэтапное возникновение всех указанных разновидностей (смешанная форма). Нередко высыпания сопровождаются лихорадкой, слабостью, тошнотой, рвотой, выраженными миалгиями, полиартралгиями и артритами. Характерна высокая частота рецидивов (94%).

В публикациях последних лет некоторые зарубежные авторы подвергают сомнению нозологическую самостоятельность ИПн, мотивируя тем, что при проведении дополнительных обследований и в ходе последующего наблюдения появляется возможность верифицировать причину Пн или заболевание, в рамках которого он развивается (панкреатический Пн, цитофагический гистиоцитарный Пн, α_1 -антитрипсин-дефицитный Пн и др.) [16, 17]. При всей своей целесообразности подобный подход представляется несколько преждевременным. Современная клиническая практика (в том числе наш собственный опыт) свидетельствует о том, что у пациента с описанной клинической симптоматикой ИПн (в том числе при инфильтративной форме) нередко практически невозможно установить причину болезни даже с применением всех доступных методов исследования. Вполне вероятно, что разработка и внедрение новых высокотехнологичных методик обследования больных позволят в будущем верифицировать причину ИПн значительно чаще, чем в настоящее время.

Панкреатический Пн развивается при воспалительном или опухолевом поражении поджелудочной железы вследствие нарастания сывороточной концентрации панкреатических ферментов (липазы, амилазы) и, как следствие, некроза подкожного жира. При этом формируются болезненные воспалительные узлы, локализующиеся в ПЖК на разных участках тела. В целом клиническая картина напоминает таковую при болезни Вебера–Крисчена. Нередко развиваются полиартрит и полисерозит. Диагноз устанавливают на основании данных гистологического исследования (очаги жирового некроза) и повышения уровня панкреатических ферментов в крови и моче [18, 19].

Панникулит пролиферативно-клеточный развивается при лимфомах, лейкомиах, раке желудка, злокачественном гистиоцитозе и др. Наиболее тяжело протекает цитофагический гистиоцитарный Пн, который в большинстве случаев переходит в системный гистиоцитоз с панцитопенией, нарушением функции печени, тенденцией к кровотечениям. Пораженные ткани при этом замещаются синцитием гистиоцитов с Т-лимфоцитами и плазматическими клетками. Гистиоциты начинены лейкоцитами, эритроцитами, фрагментами ядер, что придает им вид бобового стручка. В коже могут быть явления Пн и жирового некроза, массивный гиалиноз, гиалиновый некроз, отек, геморрагии. Клинически проявляется рецидивирующими красными кожными узелками на фоне лихорадки, гепатоспленомегалии, серозного выпота, экхимозов, лимфаденопатии, изъязвлений в полости рта. По мере прогрессирования заболевания развиваются анемия, лейкопения, коагуляционные нарушения (тромбоцитопения, гипопфибриногенемия, снижение уровня фактора VIII и т.д.). Часто заканчивается летально.

Люпус-панникулит отличается от большинства других разновидностей Пн преимущественной локализацией уплотнений на лице и плечах. Кожа над очагами поражения не изменена или может быть гиперемированной, пойкилодермической либо иметь признаки дискоидной красной волчанки. Узлы четко очерчены, размером от 1 см до нескольких, безболезненные, твердые, могут сохраняться без изменений в течение нескольких лет. При регрессии узлов иногда наблюдается атрофия или рубцевание. Для верификации диагноза необходимо проведение ком-

Рис. 2. УЗ (наблюдение авторов).



плексного иммунологического обследования (определение комплемента С3 и С4, антинуклеарного фактора, антител к двуспиральной ДНК, криопреципитинов, иммуноглобулинов, антител к кардиолипину) [20].

Пн, обусловленный дефицитом α_1 -антитрипсина, являющегося ингибитором α -протеазы, чаще возникает у больных, гомозиготных по дефектному аллелю PiZZ. Болезнь развивается в любом возрасте. Узлы локализуются на туловище и проксимальных отделах конечностей, нередко вскрываются с выделением маслянистой массы и формированием изъязвлений. Среди прочих поражений кожи встречаются васкулиты, ангионевротический отек, некрозы и геморрагии. Системные проявления, обусловленные дефицитом α_1 -антитрипсина, включают эмфизему, гепатит, цирроз печени, панкреатит и мембранознопролиферативный нефрит [21].

Индуративный туберкулез, или эритема Базена, локализуется преимущественно на задней поверхности голени (икроножная область). Чаще развивается у женщин молодого возраста, страдающих одной из форм органного туберкулеза. Характерно образование медленно развивающихся, не резко отграниченных от неизменной окружающей кожи малоблезненных (даже при пальпации) узлов синюшно-красного цвета. Последние нередко со временем изъязвляются, оставляя после себя очаги рубцовой атрофии. При гистологическом исследовании выявляют типичный туберкулоидный инфильтрат с очагами некроза в центре [23].

Лечение

Лечение Пн окончательно не разработано и проводится в основном эмпирически, с учетом терапии основного заболевания. Нестероидные противовоспалительные препараты, малые дозы глюкокортикоидов (ГК) и производные 8-оксихинолина способствуют уменьшению выра-

Рис. 3. Узлы при синдроме Лефгрена (наблюдение авторов).



Рис. 4. Липодерматосклероз (наблюдение авторов).



женности воспалительных изменений, в частности при СПн и узловой форме ИПн. Также на область узлов применяют физиотерапевтические процедуры: фонофорез с 2,5–5% гидрокортизоном, лидазой, аппликации озокерита, 50–60% димексида, ультразвуковую терапию, магнитотерапию, ультравысокочастотную терапию и воздействие лучами лазера непосредственно на очаги поражения.

При узловой или бляшечной формах ИПн острого или подострого течения целесообразно назначение ГК в средних дозах и различных цитостатических препаратов (ЦП) – циклофосфана, метотрексата, азатиоприна. Имеется ряд публикаций, посвященных успешному применению перечисленных препаратов для лечения ИПн у отдельных больных [24–27], однако четкие показания, дозы и схемы терапии на сегодняшний день отсутствуют.

Большие проблемы возникают при лечении инфильтративной формы системного ИПн. Как свидетельствуют данные литературы и наш собственный опыт, в отличие от острой хирургической гнойной инфекции иссечение очага и эвакуация содержимого к излечению не приводят и целесообразны лишь при наличии симптомов, обусловленных компрессией близлежащих сосудов и периферических нервов. Поскольку микробиологическое исследование отделяемого не дает клинически значимых положительных результатов, антибактериальная терапия в этих случаях не показана. С другой стороны, при данной форме даже лечение мегадозами ГК в сочетании с ЦП далеко не всегда приводит к успеху.

Учитывая предполагаемую ключевую патогенетическую роль провоспалительных цитокинов, в первую очередь ФНО- α , имеются достаточно весомые основания полагать, что ингибция последнего с помощью моноклональных антител могла бы оказать значительно большее влияние на течение иммунопатологического процесса при ИПн по сравнению с терапией ГК и ЦП. В настоящее время в зарубежной литературе представлено 3 случая успешного применения ингибиторов ФНО- α при узловой форме ИПн

Рис. 5. Панникулит Вебера–Крисчена (наблюдение авторов).



[10, 28, 29]. Недавно нами опубликовано первое описание случая успешного применения ингибиторов ФНО- α при инфильтративной форме болезни, отличающейся наибольшей торпидностью к терапии [30]. Несомненно не-

обходимость дальнейшего изучения эффективности и переносимости указанных препаратов у данной категории больных.

В заключение отметим, что многообразие форм и вариантов течения Пн требует проведения тщательного опроса и всестороннего клинико-лабораторного и инструментального обследования больного с целью верификации диагноза и своевременного назначения адекватной терапии. Авторы выражают надежду на то, что представленные материалы будут полезными не только для ревматологов, но и для врачей других специальностей.

Литература/References

- Иванов О.Л., Заборова В.А., Монахов С.А. Паникулиты. В кн.: Скрипкин Ю.К., Бутов Ю.С., Иванов О.Л. (ред.). Дерматовенерология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; с. 783–92. / Ivanov O.L., Zaborova V.A., Monakhov S.A. Panniculit. V kn.: Skripkin Ju.K., Butov Ju.S., Ivanov O.L. (red.). Dermatovenerologija. Natsional'noe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media, 2011; s. 783–92. [in Russian]
- Фитцпатрик Т.Б., Бернард Д.Р. Кожные повреждения, имеющие общемедицинское значение. В кн.: Браунвальд Е., Иссельбахер К.Дж., Петерсдорф Р.Г. (ред.). Внутренние болезни. Кн. 2. Пер. с англ. М: Медицина, 1999; с. 67–82. / Fitzpatrick T.B., Bernard D.R. Kozhnye povrezhdeniya, imeiushchie obshchemeditsinskoe znachenie. V kn.: Braunval'd E., Issel'baher K.Dzh., Petersdorf R.G. (red.). Vnutrennie bolezni. Kn. 2. Per. s angl. M: Meditsina, 1999; s. 67–82. [in Russian]
- Diaz Cascajo C, Borghi S, Weyers W. Panniculitis: definition of terms and diagnostic strategy. *Am J Dermatopathol* 2000; 22 (6): 530–49.
- Беренбейн Б.А., Студницин А.А. Дифференциальная диагностика кожных болезней. М.: Медицина, 1989. / Berenbein B.A., Studnitsin A.A. Differentsial'naja diagnostika kozhnykh boleznei. M.: Meditsina, 1989. [in Russian]
- Ter Poorten MC, Thiers BH. Panniculitis. *Dermatol Clin* 2002; 20 (3): 421–33.
- Requena L, Yus ES. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45 (2):163–83.
- Requena L, Sanchez Yus E. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45 (3): 325–61.
- Вербенко Е.В. Спонтанный паникулит. В кн.: Скрипкин Ю.К. (ред.) Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей. Т. 2. М.: Медицина, 1995; с. 399–410. / Verbenko E.V. Spontannyy pannikulit. V kn.: Skripkin Ju.K. (red.) Kozhnye i venericheskie bolezni. Rukovodstvo dlia vrachei. T. 2. M.: Meditsina, 1995; s. 399–410. [in Russian]
- Iwasaki T, Hamano T, Ogata A et al. Successful treatment of a patient with febrile, lobular panniculitis (Weber–Christian disease) with oral cyclosporin A: implications for pathogenesis and therapy. *Intern Med* 1999; 38 (7): 612–4.
- Lamprecht P, Moosig F, Adam-Klages S et al. Small vessel vasculitis and relapsing panniculitis in tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS). *Ann Rheum Dis* 2004; 63 (11): 1518–20.
- Hinata M, Someya T, Yoshizaki H et al. Successful treatment of steroid-resistant Weber–Christian disease with biliary ductopenia using cyclosporin A. *Rheumatology* 2005; 44 (6): 821–3.
- Егорова О.Н., Белов Б.С., Пушкова О.В., Волков А.В. Паникулиты: вопросы диагностики. *Consilium Medicum. Неврология и Ревматология (Прил.)*. 2013; 1: 42–7. / Egorova O.N., Belov B.S., Pushkova O.V., Volkov A.V. Pannikulity: voprosy diagnostiki. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.)*. 2013; 1: 42–7. [in Russian]
- Голова Р.Г., Алекберова З.С., Мач Э.С. и др. Сосудистые проявления болезни Бехчета. *Научно-практич. ревматология*. 2010; 2: 51–7. / Goloeva R.G., Alekberova Z.S., Mach E.S. i dr. Sosudistye proiavleniya bolezni Bekhcheta. *Nauchno-praktich. revmatologija*. 2010; 2: 51–7. [in Russian]
- Thayalasekaran S, Liddicoat H, Wood E. Thrombophlebitis migrans in a man with pancreatic adenocarcinoma: a case report. *Cases J* 2009; 2: 6610.
- Shen LY, Edmonson MB, Williams GP et al. Lipotrophic panniculitis: casereport and review of the literature. *Arch Dermatol* 2010; 146 (8): 877–81.
- Patterson JW. Panniculitis. In: Bologna J.L., Jorizzo J.L., Schaffer J.V. (eds). *Dermatology*, Third Edition. Elsevier Limited, 2012; p. 1641–62.
- Cusack CAR, Fanelli M. Panniculitis. In: Lebowohl M.G., Heymann W.R., Berth-Jones J., Coulson I. (eds) *Treatment of Skin Disease: Comprehensive Therapeutic Strategies*. Fourth Edition. Elsevier Limited. 2014; p. 526–31.
- Narváez J, Bianchi MM, Santo P et al. Pancreatitis, panniculitis, and polyarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39 (5): 417–23.
- Chee C. Panniculitis in a patient presenting with a pancreatic tumour and polyarthritis: a case report. *J Med Case Reports* 2009; 3: 7331.
- Park HS, Choi JW, Kim BK, Cho KH. Lupuserythematosa panniculitis: clinicopathological, immunophenotypic, and molecular studies. *Am J Dermatopathol* 2010; 32 (1): 24–30.
- Valverde R, Rosales B, Ortiz-de Frutos FJ et al. Alpha-1-antitrypsin deficiency panniculitis. *Dermatol Clin* 2008; 26 (4): 447–51.
- Саркоидоз. Уч.-метод. пособие. Под ред. А.А.Визеля, Н.Б.Амирова. Казань, 2010; с. 36–8. / Sarkoidoz. Uch.-metod. posobie. Pod red. A.A.Vizelia, N.B.Amirova. Kazan', 2010; s. 36–8. [in Russian]
- Daher Ede F, Silva Júnior GB, Pinheiro HC et al. Erythema induratum of Bazin and renal tuberculosis: report of an association. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2004; 46 (5): 295–8.
- Kirch W, Dührsen U, Hoensch H et al. Cyclophosphamide-induced remission in Weber–Christian panniculitis. *Rheumatol Int* 1985; 5 (5): 239–40.
- Martin RJ, Michals EL, Voth MR. Cyclophosphamide-induced remission in Weber–Christian disease: case report. *Mil Med* 1977; 142 (2): 158–60.
- Szyszymar B, Gwiedzinski Z. Treatment of recurrent panniculitis febrilis nonsuppurativa with methotrexate. *Przegl Dermatol* 1974; 61 (5): 623–7.
- Hotta T, Wakamatsu Y, Matsumura N et al. Azathioprine-induced remission in Weber–Christian disease. *South Med J* 1981; 74 (2): 234–7.
- Al-Niaimi F, Clark C, Thorat A, Burden A. Idiopathic lobular panniculitis: remission induced and maintained with infliximab. *Br J Dermatol* 2009; 161 (3): 691–2.
- Mavrikakis J, Georgiadis T, Fragiadakis K, Sfikakis P. Orbital lobular panniculitis in Weber–Christian disease: sustained response to anti-TNF treatment and review of the literature. *Surv Ophthalmol* 2010; 55 (6): 584–9.
- Егорова О.Н., Белов Б.С., Раденска-Лоповок С.Г. Лечение идиопатического паникулита Вебера–Крисчена. Материалы X науч.-практ. конф. «Проблемы современной ревматологии». М., 2013; с. 185–8. / Egorova O.N., Belov B.S., Radenska-Lopovok S.G. Lechenie idiopaticeskogo pannikulita Vebera–Krischena. Materialy Kh nauch.-prakt. konf. "Problemy sovremennoi revmatologii". M., 2013; s. 185–8. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белов Борис Сергеевич – д-р мед. наук, зав. лаб. изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой. E-mail: belovbor@yandex.ru
Егорова Ольга Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой
Савушкина Наталья Михайловна – аспирант лаб. изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой
Карпова Юлия Алексеевна – аспирант лаб. изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой
Раденска-Лоповок Стефка Господиновна – д-р мед. наук, проф. каф. патологической анатомии ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Внелегочный туберкулез и ВИЧ-инфекция

Е.В.Кульчавеня^{1,2}, И.И.Жукова³

¹ФГБУ Новосибирский НИИ туберкулеза Минздрава России. 630040, Россия, Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а;

²ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России. 630091, Россия, Новосибирск, Красный пр-т, д. 52;

³ГБУЗ НСО Новосибирский областной противотуберкулезный диспансер. 630075, Россия, Новосибирск, ул. Александра Невского, д. 9/1

Проанализированы структура заболеваемости изолированными внелегочными формами туберкулеза в зависимости от сопутствующей ВИЧ-инфекции, а также структура заболеваемости внелегочными формами туберкулеза с сопутствующим туберкулезом других локализаций, по данным Новосибирского областного противотуберкулезного диспансера за 2015 г. Изолированные внелегочные формы туберкулеза были диагностированы у 95 пациентов. В целом с одинаковой частотой регистрировали туберкулез костей и суставов и центральной нервной системы (ЦНС) – по 31,6%. Однако если на долю туберкулеза ЦНС (ТЦНС) среди иммунокомпетентных лиц пришлось всего 4,1%, а у ВИЧ-инфицированных этот показатель составил 60,9%, то среди иммунокомпетентных лиц больных костно-суставным туберкулезом (КСТ) было больше чем в 2 раза. На третьем месте стоит туберкулез периферических лимфатических узлов – 14,7%. На урогенитальный туберкулез суммарно пришлось всего 13,9%. Сочетанные формы туберкулеза были выявлены у 97 пациентов, из них ВИЧ-инфицированных было 56 (57,7%) больных. Первично был выявлен туберкулез органов дыхания (ТОД) у 74 (76,3%) из 97, а у 23 (23,7%) больных заболевание манифестировало внелегочной формой туберкулеза. Среди сочетанных форм преобладают ТОД+ТЦНС и ТОД+КСТ. Различное течение туберкулеза периферических лимфатических узлов в зависимости от наличия ВИЧ-инфекции демонстрируют два клинических наблюдения.

Ключевые слова: туберкулез, внелегочный туберкулез, лимфоузловый туберкулез, структура заболеваемости, эпидемиология туберкулеза, лимфаденит, ВИЧ-инфекция, коморбидность ВИЧ и туберкулеза.

✉urotub@yandex.ru

Для цитирования: Кульчавеня Е.В., Жукова И.И. Внелегочный туберкулез и ВИЧ-инфекция. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 123–126.

Extra-pulmonary TB and HIV

E.V.Kulchavenya^{1,2}, I.I.Zhukova³

¹Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis. 630040, Russian Federation, Novosibirsk, ul. Okhotskaia, d. 81a;

²Novosibirsk State Medical University. 630091, Russian Federation, Novosibirsk, Krasnyi pr-t, d. 52

³Novosibirsk Regional Antituberculous Dispensary. 630075, Russian Federation, Novosibirsk, ul. Aleksandra Nevskogo, d. 9/1

We analyzed the structure of morbidity in cases of isolated extrapulmonary TB, depending on the HIV co-infection, as well as the structure of morbidity of extrapulmonary tuberculosis with concomitant tuberculosis at other sites, according to the Novosibirsk regional TB Dispensary for 2015. Isolated extrapulmonary tuberculosis was diagnosed in 95 patients. In general, with the same frequency the tuberculosis of bones and joints and central nervous system (CNS), – by 31.6% occurred. However, if the share of the central nervous system tuberculosis (CNST) among immunocompetent individuals had only 4.1%, and in HIV-infected patients, the figure was 60.9% among immunocompetent patients with osteo-articular tuberculosis (OAT) was more than 2 times. In third place is tuberculosis of peripheral lymph nodes – 14.7%. In urogenital tuberculosis in total accounted for only 13.9%. Combined forms of tuberculosis were detected in 97 patients, including HIV-infected patients was 56 (57.7%) patients. Primarily the pulmonary tuberculosis (PD) in 74 (76.3%) of 97 cases was diagnosed, and in 23 (23.7%) patients with the disease to manifest extrapulmonary tuberculosis. Among the combined forms PD+CNS and PD+OAT. Various forms of tuberculosis of peripheral lymph nodes, depending on the presence of HIV infection shows two clinical observations.

Key words: tuberculosis, extrapulmonary tuberculosis, lymphoglandular tuberculosis morbidity structure, epidemiology of tuberculosis, lymphadenitis, HIV infection, tuberculosis and HIV comorbidity.

✉urotub@yandex.ru

For citation: Kulchavenya E.V., Zhukova I.I. Extra-pulmonary TB and HIV. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 123–126.

Введение

Несмотря на позитивные тенденции в эпидемической ситуации по туберкулезу в целом, динамика заболеваемости внелегочными формами нестабильна [1–7].

Есть несколько парадоксов, препятствующих адекватной оценке эпидемической ситуации. Один из них – несопоставимость пропорций в зависимости от инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [8]. Согласно отчету Всемирной организации здравоохранения, опубликованному в 2015 г., от туберкулеза погибли в 2014 г. 1,5 млн человек (1,1 млн были ВИЧ-негативны, а 0,4 млн имели ВИЧ-инфекцию). В целом 12% среди всех 9,6 млн заболевших туберкулезом были ВИЧ-инфицированы [9]. Генерализованный туберкулез с поражением органов дыхания и центральной нервной системы (ЦНС) у больных с высоким уровнем первичной множественной лекарственной устойчивости возбудителя, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, имеет тяжелые клинические проявления и протекает крайне неблагоприятно, с высоким уровнем летальных исходов [10]. В Красноярском крае доля больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией среди взятых на учет в противотуберкулезных учреждениях с впервые в жизни установленным диагнозом возросла с 5,3% в 2009 г. до 13,3% – в 2013 г. [11]. Туберкулез, как наиболее распространенное оппортунистическое заболевание при ВИЧ-инфекции, стал главной причиной ухудшения течения болезни и смертности у этих больных. Частота выявления туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией в Европе составляет 5–15%, а в развивающихся странах – 30–50% [12].

Э.Б.Цыбикова [13] отмечает, что число субъектов Российской Федерации, имеющих высокий уровень распространения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, удвоилось по сравнению с 2000 г. и достигло 43. Динамика распространения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, в России в начале XXI в. (2004–2013 гг.) представляет собой восходящий тренд, суммарный темп роста которого составил в 2013 г. +777% по сравнению с 2004 г. Автор высказывает озабоченность тем фактом, что рост числа больных наблюдается преимущественно в молодых возрастных группах (от 25 до 44 лет). Доля больных туберкулезом, причиной смерти которых явилась ВИЧ-инфекция, в этих возрастных группах достигает 86% от общего числа умерших больных. Доля больных туберкулезным менингитом в этих возрастных группах в 2013 г. достигала 70% от их общего числа. Результаты корреляционного анализа показали, что в 83 субъектах РФ вариации уровня смертности впервые выявленных больных туберкулезом легких определяются не смертностью от туберкулеза, а смертностью от ВИЧ-инфекции и других сопутствующих заболеваний [13].

Материал и методы

Мы проанализировали структуру заболеваемости изолированными внелегочными формами туберкулеза в зависимости от сопутствующей ВИЧ-инфекции, а также структуру заболеваемости внелегочными формами туберкулеза с сопутствующим туберкулезом других локализаций по данным Новосибирского областного противотуберкулезного диспансера.

Форма	Не инфицированные ВИЧ		Инфицированные ВИЧ		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ТЦНС	2	4,1	28	60,9	30	31,6
ТМПО	11	22,4	0	0	11	11,6
ТЖПО	2	4,1	0	0	2	2,1
УГТ	13	26,5	0	0	13	13,9
КСТ	21	42,9	9	19,5	30	31,6
ТПЛУ	9	18,3	5	10,9	14	14,7
Прочие формы	4	8,2	4	8,7	8	8,4
Всего	49	100	46	100	95	100

Примечание. ТМПО – туберкулез мочевых и мужских половых органов, ТЖПО – туберкулез женских половых органов.

Различное течение туберкулеза периферических лимфатических узлов (ТПЛУ) демонстрируют два клинических наблюдения.

Результаты

Изолированные внелегочные формы туберкулеза были диагностированы в 2015 г. у 95 пациентов, детальная структура представлена в табл. 1. В целом с одинаковой частотой регистрировали туберкулез костей и суставов (КСТ) и ЦНС (ТЦНС) – по 31,6%. На третьем месте стоит ТПЛУ – 14,7%. На урогенитальный туберкулез (УГТ) суммарно (туберкулез женских половых органов и мочевых и мужских половых органов) в прошлом году пришлось всего 13,9%. Учитывая, что по-прежнему выявляют запущенные случаи УГТ [14–16], следует думать не об улучшении эпидемической ситуации, а о серьезных дефектах раннего выявления и выборе неоптимальной эмпирической терапии урогенитальных инфекций, под маской которых имеет тенденцию протекать УГТ [14, 17]. Интересно, что хотя ВИЧ-инфекция считается инфекцией, передаваемой половым путем, ни у одного пациента с УГТ она диагностирована не была.

При сопоставлении структуры заболеваемости в зависимости от наличия ВИЧ-инфицирования обнаружены существенные различия, разница в пропорции достигает пятнадцатикратных величин! К примеру, на долю ТЦНС среди иммунокомпетентных лиц в Новосибирской области в 2015 г. пришлось всего 4,1%, а у ВИЧ-инфицированных этот показатель составил 60,9%. В ситуации, когда число ВИЧ-инфицированных ежегодно возрастает, а у каждого третьего пациента основной причиной смерти явился генерализованный туберкулез [14], этому аспекту следует уделять особое внимание. Вместе с тем больных КСТ более чем в 2 раза было больше среди иммунокомпетентных лиц; при ТПЛУ – незначительное преобладание, а заболеваемость прочими формами внелегочного туберкулеза не зависела от ВИЧ-инфекции. Наглядно спектр заболеваемости внелегочными формами туберкулеза представлен на рис. 1.

Еще одна проблема – сочетанные формы туберкулеза. В России, и по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения принято считать ведущей формой туберкулеза легких, поэтому, если у пациента диагностируют эту локализацию, всеми прочими пренебрегают. В Новосибирской области в 2015 г. сочетанные формы туберкулеза были выявлены у 97 пациентов, из них ВИЧ-инфицированных было 56 (57,7%) больных. Первично выявлен туберкулез органов дыхания (ТОД) у 74 (76,3%) из 97, а у 23 (23,7%) больных заболевание манифестировало внелегочной формой туберкулеза. Подробный спектр представлен в табл. 2.

ВИЧ-инфекция не всегда означает ухудшение течения туберкулеза; иногда, напротив, мы наблюдаем парадоксально более благоприятное течение заболевания. Приведем для иллюстрации два примера.

Периферическая лимфатическая система инфицируется микобактерией туберкулеза (МБТ) во время лимфогенной диссеминации, но не у всех пациентов развивается клини-

Таблица 2. Структура сочетанных форм туберкулеза в Новосибирской области в 2015 г. (n=97)

Форма	Абс.	%
ТОД+УГТ	4	4,1
ТОД + абдоминальный туберкулез	4	4,1
ТОД+КСТ	25	25,8
ТОД+ТПЛУ	10	10,3
ТОД+ТЦНС	42	43,4
ТОД + туберкулез глаз	4	4,1
ТОД + множественные внелегочные локализации (КСТ + ТПЛУ + абдоминальный)	8	8,2
Итого	97	100

чески документированное поражение лимфоузлов. Фагоцитировавшие микобактерию макрофаги выделяют на поверхности маркеры, способствующие продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов, чья основная роль заключается в блокировании распространения инфекции путем рекрутирования лимфоцитов и моноцитов в очаге воспаления. Однако в случае одновременного заражения ВИЧ эти сигналы значительно увеличивают как восприимчивость к инфицированию вирусом, так и способность вируса проникать внутрь клетки и реплицироваться. В отсутствие эффективного иммунного ответа МБТ может бесконтрольно размножаться внутри макрофага, приводя в конечном итоге к его гибели. Как следствие, возникает острая волна диссеминации с преимущественным поражением органов вне бронхолегочной системы [18]; особенно уязвимой у ВИЧ-инфицированных является периферическая лимфатическая система [19]. Вероятно, именно этот факт на фоне роста распространения ВИЧ-инфекции в мире послужил основой для прогноза о смещении пропорции в структуре заболеваемости внелегочным туберкулезом в сторону лимфоузлов; однако эти прогнозы оправдались только в отношении развитых стран с низкой заболеваемостью туберкулезом. Анализ структуры заболеваемости внелегочным туберкулезом в Сибири и на Дальнем Востоке за 13 лет, проведенный нами ранее [2, 4, 6], показал относительно стабильную кривую доли ТПЛУ, и даже с некоторой тенденцией к понижению. Максимальный (16,5%) процент больных ТПЛУ был выявлен в 2008 г., в следующем году он опустился до минимума (11,0%), затем опять вернулся на средневзвешенную (12–13%) позицию.

ТПЛУ, несмотря на кажущуюся относительную безопасность, является одной из самых сложных для излечения форм внелегочного туберкулеза, со склонностью к непрерывно рецидивирующему течению, абсцедированию, генерализации процесса даже у иммунокомпетентных пациентов, не инфицированных ВИЧ. Наглядным примером является история болезни Г.В., 24 лет.

Анамнез заболевания: в мае 2007 г. впервые появились припухлость и боль в правой половине шеи, повышение температуры тела до 38°C. Лечился амбулаторно (антибак-

Рис. 1. Структура заболеваемости внелегочными формами туберкулеза в Новосибирской области в 2015 г.

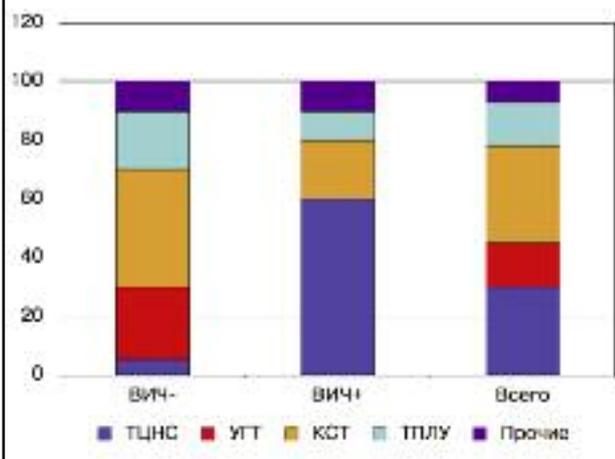


Рис. 2. Свищевая форма туберкулезного лимфаденита иммунокомпетентного пациента Г.В. (после лечения).



Рис. 3. Свищевая форма туберкулезного лимфаденита иммунокомпрометированного пациента Б.С. (после лечения).



териальная терапия и физиопроцедуры) по поводу миозита. Однако лечение эффекта не возымело и чуть позже четко определились увеличенные лимфоузлы. Была выполнена пункционная биопсия; в связи с малой информативностью повторно – открытая биопсия. Гистологическое исследование операционного материала выявило туберкулез. С июня 2007 г. лечился в специализированном санатории по 1-му режиму стандартной химиотерапии, определенной приказом Минздравсоцразвития №109 от 2003 г., однако стабильного улучшения не возникало, напротив, узлы абсцедировали. Трижды проводились вскрытие и дренирование абсцессов, лимфаденэктомия. Выписан в декабре 2007 г. с неполной клинической стабилизацией процесса; рекомендован прием этамбутола + пиразинамида + протионамида + левофлоксацина амбулаторно. На фоне проводимой терапии в зоне послеоперационного рубца в подчелюстной области появились гиперемия, увеличение лимфоузла с зоной размягчения в центре, в связи с чем 07.04.2008 поступил в ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России (ННИИТ).

Анамнез жизни: контакт с больными туберкулезом отрицает. Простудные заболевания – редко, алкоголем не злоупотребляет, материально-бытовые условия удовлетворительные. Непереносимости лекарственных веществ нет. St. localis: в надключичной области справа определяются два послеоперационных рубца. Под ними пальпируется группа увеличенных (2,5–3 см), плотных, умеренно болезненных лимфоузлов, отграниченных от окружающих тканей. В подчелюстной области – гиперемия вокруг старого послеоперационного рубца, пальпируется увеличенный несколько болезненный лимфоузел 1–1,5 см в диаметре с зоной размягчения. Диагноз при поступлении: туберкулез периферических лимфоузлов шейного отдела, абсцедирование.

Данные клинико-лабораторного обследования: *Mycobacterium tuberculosis* в отделяемом свища люминесцентным методом не обнаружены. Посев на *M. tuberculosis* отделяемого свища роста не дал. Роста неспецифической микрофлоры также не было получено.

Рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции с томографией средостения: очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено.

Больному были назначены индивидуальная схема лечения (изониазид + пиразинамид + ПАСК + циклосерин + левофлоксацин + амикацин) в ежедневном режиме, комплексная патогенетическая терапия. На ее фоне выполнена лимфаденэктомия на шее справа и слева. Послеоперационный период протекал без осложнений. Гистологическое заключение и в июле, и в январе 2008 г.: по-прежнему туберкулез, острое течение, экссудативная фаза. Только к апрелю 2009 г. была достигнута относительная стабилизация процесса; полного заживления раны тем не менее не наступило.

Внешний вид больного Г.В. после 2 лет консервативной терапии и 6 хирургических вмешательств представлен на рис. 2.

В противовес первому примеру мы наблюдали неожиданно благоприятное течение заболевания у ВИЧ-инфицированного пациента, что демонстрирует второй пример.

Б.С., 29 лет, житель Новосибирской области. Поступил в ННИИТ 29.03.2013 с жалобами на боль в области шейных лимфоузлов, подъем температуры до 37,4°C вечером, потливость.

Анамнез заболевания: примерно 1 год назад, после освобождения из мест лишения свободы, был выявлен туберкулез шейных лимфатических узлов, гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция. Получал противотуберкулезную терапию на фоне противовирусного лечения в течение 2 мес, затем прекратил, поскольку отметил достаточно хороший результат. Через 6 мес вновь воспалились лимфатические узлы, амбулаторная терапия в противотуберкулезном диспансере – без эффекта, в связи с чем направлен на госпитализацию в ННИИТ.

Анамнез жизни: контакт с больными туберкулезом в семье (гражданская жена), в местах лишения свободы. Материально-бытовые условия удовлетворительные. Перенесенные заболевания: частые респираторные вирусные заболевания. St. localis: по наружному краю кивательной мышцы с обеих сторон визуализируются резко увеличенные (до 3–4 см) пакеты шейных лимфоузлов, плотные, болезненные, с признаками размягчения в центре.

Диагноз при поступлении: двусторонний туберкулез шейных лимфоузлов (абсцедирование). МБТ (-), 1А группа диспансерного учета (ГДУ).

Результаты проведенных исследований: МБТ при бактериоскопии мокроты и мочи люминесцентным методом не обнаружены. В мокроте получен рост *Streptococcus viridans* group 5×10^4 КОЕ/мл; *Neisseria non-meningitidis* 5×10^4 КОЕ/мл; CN *Staphylococcus* spp. меньше 10^4 КОЕ/мл; *Candida albicans* больше 10^4 КОЕ/мл. Исследование Vac-tes 960 от 20.05.2013: в мокроте *M. tuberculosis* не выделены. Бактериоскопия отделяемого свища от 05.04.2013: визуализируются от 10 до 99 МБТ в поле зрения.

Томография органов грудной клетки от 20.05.2013: выявлены единичные очаги в S6, средней доле справа, в S4 слева. Жидкости в плевральных полостях нет. Прходимость бронхов 1–3-го порядка не нарушена. Заключение: очаговый туберкулез S6, S4 правого легкого в фазе рассасывания и уплотнения.

Больному проводили лечение по индивидуальному режиму: изониазид, левофлоксацин, ПАСК, пиразинамид, рифабутин, этамбутол. Лечение было согласовано с инфекционистом, который одновременно назначил пациенту специфическую противовирусную терапию. 04.04.2013 выполнена абсцессотомия шейной области с обеих сторон, послеоперационный период протекал без осложнений, с быстрым заживлением раны. Исследование на гемокультиваторе Vac-tes 9050 от 05.04.2013: из операционного материала выделены *M. tuberculosis*.

Внешний вид больного Б.В. представлен на рис. 3.

Диагноз при выписке: очаговый туберкулез S6, S4 правого легкого в фазе рассасывания и уплотнения. МБТ (-). Туберкулез периферических (шейных) лимфатических узлов. Абсцедирующая форма. МБТ (+). Состояние после вскрытия и дренирования абсцесса шейной области с обеих сторон. 1А ГДУ. ВИЧ-инфекция. Стадия вторичных заболеваний. Фаза ремиссии. Хронический вирусный гепатит В.

Таким образом, мы наблюдали злокачественное течение ТПЛУ у благополучного пациента без ВИЧ-инфекции и неожиданно благоприятный исход аналогичного заболевания у социально дезадаптированного ВИЧ-инфицированного больного. Эти примеры свидетельствуют о значительной роли компенсаторных возможностей организма, об индивидуальности иммунного ответа; какие-либо прогнозы следует делать с осторожностью.

Существующие парадоксы внелегочного туберкулеза (как истинные, так и индуцированные различием эпидемиологических показателей) требуют скорейшего разрешения. К сожалению, Всемирная организация здравоохранения не уделяет этой проблеме должного внимания, а специалисты по внелегочному туберкулезу в России разрозненны и мало численны. Тем не менее нам следует преодолеть эту трясицу под названием «внелегочный туберкулез» и выработать единые взгляды на эпидемиологию данного заболевания.

Выводы

1. ТЦНС у ВИЧ-инфицированных пациентов диагностируют в 15 раз чаще, чем у иммунокомпетентных.
2. КСТ и ТПЛУ, напротив, почти в 2 раза чаще был выявлен у иммунокомпетентных пациентов.

3. Туберкулез «прочих» локализаций (кожи, абдоминальный, молочной железы и т.п.) развивается с одинаковой частотой независимо от ВИЧ-инфекции.

4. Ни в одном случае УГТ не была выявлена ВИЧ-инфекция.

5. Среди сочетанных форм ВИЧ-инфицированных было 57,7%; у каждого четвертого заболевание манифестировало внелегочной формой туберкулеза. В структуре сочетанных форм преобладают ТОД+ТЦНС и ТОД+КСТ.

Литература/References

1. Молдобекова Э.М. Эпидемиология внелегочного туберкулеза. Наука и новые технологии. 2011; 9: 63. / Moldobekova E.M. Epidemiologia vnelegochnogo tuberkuleza. Nauka i novye tekhnologii. 2011; 9: 63. [in Russian]
2. Кульчавеня Е.В., Брижаток Е.В., Хомяков В.Т. Туберкулез экстраторакальных локализаций в Сибири и на Дальнем Востоке. Туберкулез и болезни легких. 2005; 6: 23–5. / Kul'chavenia E.V., Brizhatiuk E.V., Khomiakov V.T. Tuberkulez ekstratorakal'nykh lokalizatsii v Sibiri i na Dal'nem Vostoke. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2005; 6: 23–5. [in Russian]
3. Мушкин А.Ю., Белюцкий Е.М., Першин А.А. Внелегочный туберкулез в Российской Федерации: сопоставление некоторых официальных данных и результатов анкетного скрининга. Мед. альманах. 2013; 1: 80–5. / Mushkin A.Yu., Belilovskii E.M., Pershin A.A. Vnelegochnyi tuberkulez v Rossiiskoi Federatsii: сопоставление некоторых официальных данных и результатов анкетного скрининга. Med. al'mans. 2013; 1: 80–5. [in Russian]
4. Кульчавеня Е.В., Брижаток Е.В., Ковешникова Е.Ю., Свешникова Н.Н. Новые тенденции в эпидемиологической ситуации по туберкулезу экстраторакальных локализаций в Сибири и на Дальнем Востоке. Туберкулез и болезни легких. 2009; 10: 27–31. / Kul'chavenia E.V., Brizhatiuk E.V., Koveshnikova E.Yu., Sveshnikova N.N. Novye tendentsii v epidemicheskoi situatsii po tuberkulezu ekstratorakal'nykh lokalizatsii v Sibiri i na Dal'nem Vostoke. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2009; 10: 27–31. [in Russian]
5. Мордык А.В., Яковлева А.А., Николаева И.Н., Леонтьев В.В. Актуальность проблемы внелегочного туберкулеза в современных эпидемиологических условиях. Тихоокеанский мед. журнал. 2015; 3 (61): 19–21. / Mordyk A.V., Iakovleva A.A., Nikolaeva I.N., Leont'ev V.V. Aktual'nost' problemy vnelegochnogo tuberkuleza v sovremennykh epidemiologicheskikh usloviakh. Tikhookeanskii med. zhurnal. 2015; 3 (61): 19–21 [in Russian]
6. Кульчавеня Е.В., Ковешникова Е.Ю., Жукова И.И. Клинико-эпидемиологические особенности современного туберкулеза сpondilita. Туберкулез и болезни легких. 2013; 1: 41–5. / Kul'chavenia E.V., Koveshnikova E.Yu., Zhukova I.I. Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti sovremennogo tuberkuleza spondilita. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2013; 1: 41–5. [in Russian]
7. Kulchavenia E. Best practice in the diagnosis and management of Urogenital Tuberculosis. Ther Adv Urol 2013; 5 (3): 143–51. DOI: 10.1177/1756287213476128.
8. Мордык А.В., Пузырева Л.В., Ситникова С.В., Иванова О.Г. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией на территории Омской области за период с 2008 по 2012 год. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2014; 6 (2): 106–9. / Mordyk A.V., Puzyreva L.V., Sitnikova S.V., Ivanova O.G. Tuberkulez v sochetanii s VICH-infektsiei na territorii Omskoi oblasti za period s 2008 po 2012 god. VICH-infektsiia i immunosupressii. 2014; 6 (2): 106–9. [in Russian]
9. WHO Global tuberculosis report 2015. www.who.int/tb/publications/global_report/en/
10. Рыманова И.В., Сергеева Н.В., Собкин А.Л., Мишин В.Ю. Полиорганный туберкулез с поражением органов дыхания и центральной нервной системы, сочетанный с ВИЧ-инфекцией. Туберкулез и социально значимые заболевания. 2015; 4: 75–6. / Rymanova I.V., Sergeeva N.V., Sobkin A.L., Mishin V.Yu. Poliorgannyy tuberkulez s porazheniem organov dykhanii i tsentral'noi nervnoi sistemy, sochetannyy s VICH-infektsiei. Tuberkulez i sotsial'no znachimye zabolevaniia. 2015; 4: 75–6. [in Russian]
11. Корецкая И.М., Наркевич А.Н. Впервые выявленный туберкулез органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией. Мед. альманах. 2015; 1: 171–2. / Koretskaia I.M., Narkevich A.N. Vpervye vyavlenyy tuberkulez organov dykhanii u bol'nykh VICH-infektsiei. Med. al'mans. 2015; 1: 171–2. [in Russian]
12. Боико А.В. Синдром восстановления иммунного ответа у больных с коинфекцией туберкулез/ВИЧ/СПИД. Вестн. Совета молодых ученых и специалистов Челябинской обл. 2014; 5 (7): 5–7. / Boiko A.V. Sindrom vosstanovleniia immunnogo otveta u bol'nykh s koinfektsiei tuberkulez/VICH/SPID. Vestn. Soveta molodykh uchennykh i spetsialistov Cheliabinskoi obl. 2014; 5 (7): 5–7. [in Russian]
13. Цыбинкова Э.Б. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в России в начале XXI века (2004–2013 годы). Социальные аспекты здоровья населения. 2015; 43 (3): 14–7. / Tsybinkova E.B. Tuberkulez, sochetannyy s VICH-infektsiei, v Rossii v nachale XXI veka (2004–2013 gody). Sotsial'nye aspekty zdorov'ia naseleniia. 2015; 43 (3): 14–7. [in Russian]
14. Жукова И.И., Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П. и др. Туберкулез мочеполовой системы сегодня. Урология. 2013; 1: 13–6. / Zhukova I.I., Kul'chavenia E.V., Kholtobin D.P. i dr. Tuberkulez mocheполовой системы сегодня. Urologiia. 2013; 1: 13–6. [in Russian]
15. Кульчавеня Е.В. Терапия ex juvantibus в дифференциальной диагностике туберкулеза мочеполовой системы. Туберкулез. 2001; 2: 29. / Kul'chavenia E.V. Terapiia ex juvantibus v differentsial'noi diagnostike tuberkuleza mocheполовой системы. Tuberkulez. 2001; 2: 29. [in Russian]
16. Кульчавеня Е.В., Брижаток Е.В. Туберкулез мочевого пузыря: диагностика и лечение. Урология. 2006; 3: 61–5. / Kul'chavenia E.V., Brizhatiuk E.V. Tuberkulez mochevogo puzyria: diagnostika i lechenie. Urologiia. 2006; 3: 61–5. [in Russian]
17. Кульчавеня Е.В., Бреусов А.А. Эффективность уро-ваксома при рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях мочеполовой системы. Урология. 2011; 4: 7–11. / Kul'chavenia E.V., Breusov A.A. Effektivnost' uro-vaksoma pri retsidiviruyushchikh infektsionno-воспалitel'nykh zabolevaniakh mocheполовой системы. Urologiia. 2011; 4: 7–11. [in Russian]
18. Mariani F, Goletti D, Ciaramella A et al. Macrophage response to Mycobacterium tuberculosis during HIV infection: relationships between macrophage activation and apoptosis. Curr Mol Med 2001; 1 (2): 209–16.
19. Волковинская Л.С., Швелев П.В., Глазкова Н.А., Юдицкий М.В. Основные рентгенологические признаки и синдромы, выявляемые у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом легких. Проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Под общей ред. О.П.Фроловой. Бул. 11. М.–Тверь: Триада, 2011; с. 21. / Volkovinskaya L.S., Shevelev P.V., Glazkova N.A., Iuditskii M.V. Osnovnyye rentgenologicheskie priznaki i sindromy, vyavlyаемые u bol'nykh VICH-infektsiei i tuberkulezom legkikh. Problemy tuberkuleza u bol'nykh VICH-infektsiei. Pod obshchei red. O.P.Frolovoi. Bul. 11. M.–Tver': Triada, 2011; s. 21. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кульчавеня Екатерина Валерьевна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБУ НИИИТ, рук. отд. урологии. E-mail: urotub@yandex.ru

Жукова Ирина Ивановна – зав. внелегочным отделением ГБУЗ НСО НОПТД

Конгресс Европейского общества кардиологов (ESC), 2016

Новые данные обширной исследовательской программы и результаты исследований реальной клинической практики из разных стран вновь подтвердили высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности ривароксабана (Ксарелто®) компании Bayer

European Society of Cardiology Congress 2016

- Результаты первого проспективного исследования НОАК у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и тромбами в левом предсердии (ЛП)/ушке левого предсердия (УЛП) расширяют возможности применения ривароксабана в клинической практике [1].
- Недавнее японское исследование XAPASS, в которое были включены пациенты с неклапанной ФП, подтверждает высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности на фоне терапии Ксарелто® (ривароксабаном) в повседневной клинической практике, что соответствует результатам исследования III фазы ROCKET AF [2].
- Продолжающееся пострегистрационное исследование безопасности препарата, основанное на данных шведских регистров, свидетельствует о более низкой частоте внутривенных кровотечений (ВЧК) на фоне терапии ривароксабаном по сравнению с варфарином, что подтверждают результаты исследования ROCKET AF [3].
- Дополнительные данные реальной клинической практики, полученные в исследовании REVISIT-US, в котором изучался эффект ривароксабана, апиксабана и дабигатрана в сравнении с варфарином у пациентов с неклапанной ФП [4].
- Данные реальной клинической практики препарата Ксарелто® (ривароксабан) дополняют и подтверждают результаты клинических исследований III фазы.

Берлин, 29 августа 2016 г.

Сегодня компания «Байер» в рамках Конгресса ESC 2016 представила новые данные обширной исследовательской программы и результаты исследований реальной клинической практики из разных стран о применении перорального ингибитора фактора Ха Ксарелто® (ривароксабана) у пациентов с неклапанной ФП.

Данные исследования X-TRA – первого проспективного международного исследования НОАК у пациентов с ФП и наличием тромбов в ЛП/УЛП [1]. В исследование были включены 60 пациентов с ФП или трепетанием предсердий, продолжительность лечения составила 6 нед. Очень важно, что в этом исследовании исходы оценивались как минимум двумя независимыми экспертами, которые не были осведомлены о том, когда была проведена чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ), – до начала лечения или после его завершения. Доля пациентов, у которых наблюдался полный лизис или уменьшение тромбов в размерах, составила 60,4% (95% доверительный интервал – ДИ 0,46–0,74). За период лечения (6 нед) и последовавший за ним период наблюдения (30 дней) у включенных в исследование пациентов не было зарегистрировано ни одного случая больших кровотечений и тромбоэмболических осложнений. Авторы исследования делают заключение о том, что показатели эффективности Ксарелто® (ривароксабана) у пациентов с наличием тромбов в ЛП/УЛП сопоставимы с данными, полученными для антагонистов витамина К. Представленные результаты позволяют рассматривать ривароксабан как опцию для лечения пациентов с ФП и тромбами в ЛП/УЛП.

Данные крупномасштабного японского проспективного наблюдательного исследования XAPASS [2] подтверждают высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности ривароксабана, которые впервые были доказаны в клинических исследованиях III фазы ROCKET AF и J-ROCKET AF [5, 6]. В исследовании XAPASS частота любых кровотечений на фоне терапии Ксарелто® (ривароксабаном) была низкой и составила 4,84 на 100 пациенто-лет, при этом частота больших кровотечений была 1,02 на 100 пациенто-лет, а ВЧК – 0,43 на 100 пациенто-лет. Частота комбинированной конечной точки, включающей инсульт, системную эмболию и инфаркт миокарда, составила

1,35 на 100 пациенто-лет, тогда как частота инсульта составила 0,90 на 100 пациенто-лет [2].

Кроме того, были представлены данные анализа 57 498 пациентов с неклапанной ФП из национальных регистров в Швеции [3]. В этом исследовании сравнивалась частота больших кровотечений при применении ривароксабана и варфарина у пациентов с неклапанной ФП. Результаты показали отсутствие разницы в частоте больших кровотечений на фоне терапии ривароксабаном и варфарином (3,40 и 3,32 на 100 пациенто-лет соответственно; отношение рисков – ОР 0,89; 95% ДИ 0,73–1,10). В то же время частота ВЧК в группе ривароксабана была достоверно меньше по сравнению с варфарином (0,62 и 0,88 эпизода кровотечения на 100 пациенто-лет соответственно; ОР 0,63; 95% ДИ 0,40–0,99). Представленные результаты полностью согласуются с данными исследования ROCKETAF и подтверждают преимущество Ксарелто® (ривароксабана) по безопасности в сравнении с варфарином в реальной клинической практике.

Помимо этого на Конгрессе ESC 2016 были представлены обновленные результаты исследования REVISIT-US, ретроспективного анализа страховых заявок, выполненного с использованием базы данных US Market Scan [4]. В этом исследовании оценивались эффективность и безопасность ривароксабана, апиксабана и дабигатрана в сравнении с варфарином у пациентов с неклапанной ФП. Результаты исследования REVISIT-US изначально были представлены на проходившем в этом году конгрессе Европейского общества нарушений сердечного ритма (ECAS) и показали, что в условиях реальной клинической практики ривароксабан по сравнению с варфарином характеризуется меньшей частотой ишемического инсульта (снижение ОР на 29%, $p > 0,05$) и статистически значимым снижением ОР ВЧК 47%. При анализе комбинированной конечной точки, сочетающей ВЧК и ишемический инсульт, использование ривароксабана сопровождалось статистически значимым снижением ОР этого показателя на 39% по сравнению с варфарином [7]. По результатам проведенного дополнительного анализа REVISITUS ривароксабан оказался единственным из трех изучаемых в этом исследовании НОАК, терапия которым сопровождалась статистически значимым снижением риска комбинированной конечной точки ишемический инсульт + ВЧК [4].

«Исследования, проводимые в условиях реальной практики, имеют ключевое значение для оценки эффективности лекарственного препарата у обычных пациентов. Но нам важно соблюдать осторожность при интерпретации результатов, так как не все исследования реальной практики были организованы одинаковым способом, – говорит Крейг Колеман, профессор отделения фармацевтической практики Коннектикутского университета, США. – Вдохновляет, когда видишь, что результаты наблюдательных исследований разных типов продолжают подтверждать высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности ривароксабана среди пациентов с неклапанной ФП, наблюдаемых в условиях повседневной практики».

«Компания "Байер" продолжает инвестировать средства в проведение исследований реальной практики, которые предоставляют дополнительную информацию, выходящую за рамки рандомизированных клинических исследований. В действительности программа клинических исследований по ривароксабану на 50% состоит из исследований в реальной клинической практике, – говорит доктор Майкл Девой, глава отдела по медицинским вопросам и фармакобезопасности фармацевтического подразделения «Байер». – Так как ценность данных реальной практики по ривароксабану непрерывно возрастает, наиболее свежие данные дополняют результаты рандомизированных клинических исследований и дают врачам уверенность при использовании ривароксабана в повседневной клинической практике».

Об исследовании X-TRA [1]

X-TRA – это первое международное многоцентровое исследование НОАК у пациентов с неклапанной ФП и тромбами в ЛП/УЛП. Целью этого исследования было оценить эффективность Ксарелто® (ривароксабана) 20 мг 1 раз в день (15 мг 1 раз в день у пациентов с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин) у пациентов с неклапанной ФП или трепетанием предсердий при наличии тромбов в ЛП/УЛП, идентифицированных с помощью ЧПЭхоКГ. В исследовании X-TRA были включены 60 пациентов, 76,7% из которых до этого не получали антикоагулянтов, у остальных антикоагулянтная терапия расценивалась как неоптимальная. 76,6% пациентов имели постоянную или персистирующую форму ФП.

Об исследовании XAPASS [2]

XAPASS представляет собой проспективное наблюдательное исследование, реализуемое «Байер» по просьбе регуляторных органов Японии в качестве пострегистрационного исследования по оценке безопасности и эффективности ривароксабана в повседневной клинической практике. В исследование включили пациентов с неклапанной ФП, которым впервые была назначена терапия ривароксабаном в 1415 центрах в Японии.

Примечание. Пресс-релиз содержит информацию о рецептурных лекарственных средствах. Использование данной информации для подготовки публикаций должно производиться в соответствии с законодательством Российской Федерации о рекламе (включая, но не ограничиваясь, ст. 24 Федерального закона от 13.03.2006 №38-ФЗ «О рекламе»), согласно которому, реклама лекарственных средств, отпускаемых по рецепту врача, допускается исключительно в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий, а также в предназначенных для медицинских и фармацевтических работников специализированных печатных изданиях. Несоблюдение указанных требований (а именно упоминание названия препарата, размещение изображения упаковки или ее элементов в средствах массовой информации, не относящихся к специализированным печатным изданиям, предназначенным для медицинских и фармацевтических работников) влечет административную ответственность.

Контакты для СМИ

Екатерина Балобаева – тел.: (495) 231-12-00. E-mail: ekaterina.balobaeva@bayer.com
Светлана Мелешко – тел.: (495) 231-12-00. E-mail: svetlana.meleshko@bayer.com

О пострегистрационном исследовании безопасности, основанном на данных шведских национальных регистров [3]

Продолжающееся шведское пострегистрационное исследование безопасности с участием 57 498 взрослых пациентов с неклапанной ФП (7273 в группе ривароксабана и 50 225 в группе варфарина), в котором анализируют частоту больших кровотечений при применении ривароксабана и варфарина у пациентов, ранее не получавших пероральные антикоагулянты. Шведские национальные регистры (регистр назначений, регистр пациентов, регистр причин смерти и регистр LISA – лонгитудинальная интегрированная база данных медицинского страхования и исследований рынка труда) используются для определения клинико-демографических характеристик пациентов с диагнозом ФП и другими сопутствующими заболеваниями, которые получили по рецепту ривароксабан или варфарин в период с 3 октября 2012 г. по 31 декабря 2014 г.

Об исследовании REVISIT-US [4, 7]

Целью исследования REVISIT-US было оценить в условиях реальной клинической практики эффективность и безопасность ривароксабана, апиксабана и дабигатрана в сравнении с варфарином у пациентов с неклапанной ФП, которым впервые назначена антикоагулянтная терапия. Конечной точкой исследования была комбинация ишемического инсульта и ВЧК. При идентификации этих исходов в медицинской документации для уменьшения вероятности систематической ошибки был использован валидизированный алгоритм, учитывающий только первичные (основные) диагнозы.

Литература/References

- Lip GH, Hammerstingl C, Marin F et al. Left Atrial Thrombus Resolution in Atrial Fibrillation or Flutter: Results of a Prospective Study with Rivaroxaban (X-TRA) and a Retrospective Observational Registry Providing Baseline Data (CLOT-AF). *Am Heart J* 2016; 178: 126–34.
- Ikeda T et al. XAPASS: Evidence of Safety and Effectiveness in Japanese Patients Treated with Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation under Real-World Clinical Practice. Oral Presentation at ESC Congress 2016.
- Leif Friberg. Major Bleeding among Patients with Atrial Fibrillation treated with Rivaroxaban or Warfarin in Sweden. Poster Presentation at ESC Congress 2016.
- Coleman C et al. Real-world evidence of stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation in the United States: the REVISIT-US study. Poster Presentation at ESC Congress 2016.
- Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N et al. Rivaroxaban vs. Warfarin in Japanese Patients with Atrial Fibrillation – The J-ROCKET AF Study. *Circulation* 2012; 76 (9): 2104–11.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation *NEJM* 2011; 365: 883–91.
- Coleman CI et al. Real-world EVIDence on Stroke prevention In patients with atrial Fibrillation in the United States (REVISIT-US) [Presentation at ECAS 2016] Available at: http://clinicaltrialsresults.org/Slides/REVISIT_US_Slides.pptx



АО «БАЙЕР»
107113 Россия, Москва,
3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2
Тел. +7 495 231 12 00
www.bayer.ru

