

CONSILIUM MEDICUM

Том 20, №12, 2018

VOL. 20, N12, 2018

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ



КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ CLINICAL PHARMACOTHERAPY

Симптоматическая фармакотерапия
стабильной ишемической болезни сердца

Амилоидная кардиопатия

Тревожно-депрессивные расстройства
в кардиологической практике

Стратегия «одной таблетки»

Лечение фибрилляции предсердий
у коморбидных пациентов

Легочная гипертензия у больных
с хронической болезнью почек

Острое почечное повреждение
в акушерской практике

Антигипертензивная терапия
у больных сахарным диабетом
и хронической болезнью почек

Терапия первичных системных васкулитов

Болезнь Фабри

Самоконтроль гликемии

Печеночная энцефалопатия

Overlap-синдром функциональных
нарушений

CONSILIUM MEDICUM

2018 г., Том 20, №12
2018, VOL. 20, NO. 12

Главный редактор журнала:

В.В. Фомин – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, профессор
Editor-in-Chief:
Victor V. Fomin – prof., MD, PhD

Главный редактор номера:

С.В. Моисеев – д-р мед. наук
Editor-in-Chief of the issue:
Sergei V. Moiseev – MD, PhD

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.hmpmp.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. 2018 г.

Научное производственно-практическое издание для профессионалов в области здравоохранения.

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

Издатель: ЗАО «Консилиум Медикум»

Адрес издателя: 125167, Москва, Новый Зыковский пр-д, 3, 40

**«Объединённая редакция»
“Ob’edinyonnaya redaktsia”**

Адрес: 127055, г. Москва,
ул. Новослободская, д. 31,
строение 4, помещение V, эт. 1

Телефон/факс:

+7 (495) 098-03-59

www.hmpmp.ru

E-mail: or@hmpmp.ru

Медицинский директор:

Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

Д.В. Волкова,

М.Б. Капелович,

Д.А. Катаев,

Е.В. Наумова



объединённая
редакция

Адрес типографии:

107023, Москва,
ул. Электровзаводская, д. 21

**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: con-med.ru

Советник по управлению

и развитию: 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,

А.С. Спирина

Менеджер по работе с подписчиками:

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

E-mail: subscribe@con-med.ru

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

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

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

Бойцов С.А.,
чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Sergey A. Boytsov,
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)

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

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia I. Ilina, 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)

**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., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Кириченко А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei A. Kirichenko, 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)

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

Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Vladimir T. Ivashkin, 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)

Пиманов С.И., профессор, д.м.н.
(Витебск, Республика Беларусь)
Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD
(Vitebsk, Republic of Belarus)

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

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

**ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ
(INTENSIVE THERAPY)**

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

Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei 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)

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

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

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

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

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

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

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

КАРДИОЛОГИЯ (CARDIOLOGY)

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

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

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

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

Никифоров В.С., профессор, д.м.н.
(Санкт-Петербург)
Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint
Petersburg, 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. Shliakhoto, prof., MD, PhD
(St. Petersburg, Russia)

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
(CLINICAL PHARMACOLOGY)**

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

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

Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow,
Russia)

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

Сычёв Д.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Dmitrii A. Sychev, 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)
Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow,
Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Стаховская Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Ludmila V. Stakhovskaya, 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. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ (OTORHINOLARYNGOLOGY)

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

Косьяков 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)

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

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ и ФТИЗИАТРИЯ (PULMONOLOGY and PHTHISIOLOGY)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕВМАТОЛОГИЯ (RHEUMATOLOGY)

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

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

УРОЛОГИЯ (UROLOGY)

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

Забилов 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)
Nina A. Petunina, 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

Симптоматическая фармакотерапия стабильной ишемической болезни сердца: принципы точной настройки Н.Б.Перепеч	8
Амилоидная кардиопатия: патоморфология, методы диагностики и лечения А.С.Рамеева, В.В.Рамеев, С.В.Моисеев, П.П.Тао, Л.В.Козловская	15
Тревожно-депрессивные расстройства в кардиологической практике: возможности применения D,L-Гопантеновой кислоты О.Д.Остроумова, И.В.Голобородова, В.М.Фомина, О.В.Бондарец	23
Роль цистатина С в ранней диагностике прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности В.В.Давыдов, Е.Л.Арехина	30
Стратегия «одной таблетки» – основа эффективного контроля артериальной гипертонии: клинический пример С.В.Иванова, И.В.Мелехина, Е.Ю.Труш, Е.Н.Ющук, Ю.А.Васюк, Е.Г.Лобанова	35
Эффективность плазмафереза у пациентов с аритмиями и синдромом дилатационной кардиомиопатии иммуновоспалительного генеза В.А.Куликова, А.В.Недоступ, О.В.Благова, В.А.Зайденов, А.Г.Куприянова, И.А.Нечаев, А.А.Рагимов	39
Лечение фибрилляции предсердий у коморбидных пациентов пожилого и старческого возраста В.Л.Дощичин, М.Х.Федорова	47
Легочная гипертензия у больных хронической болезнью почек: распространенность, механизмы развития, перспективы лечения Т.Е.Руденко, М.П.Васильева, И.Н.Бобкова	55
Современные возможности применения нитропрепаратов у больных с ишемической болезнью сердца: от стенокардии до полиморбидности Г.Н.Гороховская, Ю.А.Васюк, А.И.Мартынов, Е.Ю.Майчук, В.Л.Юн, И.В.Трутень, М.М.Петина	61
Острое почечное повреждение в акушерской практике: фокус на атипичный гемолитико-уремический синдром Ю.В.Коротчаева, Н.Л.Козловская	69
Требования к антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом и хронической болезнью почек: взгляд с позиций новых европейских рекомендаций 2018 г. О.Д.Остроумова, И.В.Голобородова	74
Современные аспекты профилактики ишемического инсульта в практике интерниста В.Н.Шишкова	80
Возможности современной терапии первичных системных васкулитов А.С.Зыкова, Е.М.Щеголева, Н.М.Буланов, П.И.Новиков, С.В.Моисеев	86
Стратегия лечения болезни Фабри С.В.Моисеев, Е.А.Каровайкина, Н.М.Буланов, А.С.Моисеев, В.В.Фомин	94
Нарушение проницаемости слизистой оболочки как фактор патогенеза функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта: обоснование и возможности коррекции С.С.Вялов	99
Самоконтроль гликемии необходим для успешного лечения сахарного диабета Е.В.Бирюкова, Р.Г.Аскерханов	105
Печеночная энцефалопатия, диагностика, дифференциальная диагностика и терапия при помощи орнитина Е.В.Максимова, И.Л.Кляритская	110
Overlap-синдром функциональных нарушений: факторы риска и обоснование лечения С.С.Вялов	117
Дифференциальная диагностика остеоартрита и подагры: основные подходы к терапии Е.Ю.Погожева, В.Н.Амирджанова, А.Е.Каратеев	122
Использование инсулинового дозатора Акку-Чек Спирит Комбо в терапии больных сахарным диабетом 1-го типа Н.А.Демидов, О.М.Котешкова, Е.Ю.Пашкова, О.А.Мишра	128

Contents

JOURNAL ARTICLE

Symptomatic pharmacotherapy of stable ischemic heart disease: principles of adjustment

N.B.Perepech

8

REVIEW

Amyloid heart disease: pathomorphology, diagnostic approaches and treatment options

A.S.Rameeva, V.V.Rameev, S.V.Moiseev, P.P.Tao, L.V.Kozlovskaya

15

JOURNAL ARTICLE

Anxiety and depressive disorders in cardiology practice. Possibilities of using D,L-Hopantenic acid

O.D.Ostroumova, I.V.Goloborodova, V.M.Fomina, O.V.Bondarets

23

OBSERVATIONAL STUDY

Cystatin C allows to detect early progression of chronic kidney disease in patients with acute decompensation of chronic heart failure

V.V.Davydov, E.L.Arechina

30

CASE REPORTS

Strategy “one tablet” – basis of effectiveness control arterial hypertension: clinical case

S.V.Ivanova, I.V.Meleshkina, E.Yu.Trush, E.N.Yushchuk, Yu.A.Vasyuk, E.G.Lobanova

35

CLINICAL TRIAL

Plasmapheresis effectiveness in patients with arrhythmias and dilated cardiomyopathy syndrome of immunoinflammatory nature

V.A.Kulikova, A.V.Nedostup, O.V.Blagova, V.A.Zaidenov, A.G.Kupriyanova, I.A.Nechaev, A.A.Ragimov

39

JOURNAL ARTICLE

Treatment of atrial fibrillation in comorbid patients of the senior age

V.L.Doschitsin, M.H.Fedorova

47

JOURNAL ARTICLE

Pulmonary hypertension and chronic kidney disease: prevalence, potential mechanisms and treatment

T.E.Rudenko, M.P.Vasilyeva, I.N.Bobkova

55

JOURNAL ARTICLE

Modern opportunities of nitropreparations in patients with ischemic heart disease: from angina to polymorbidity

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

61

JOURNAL ARTICLE

Acute renal injury in obstetric practice: focus on atypical hemolytic uremic syndrome

Yu.V.Korotchaeva, N.L.Kozlovskaya

69

JOURNAL ARTICLE

Antihypertensive therapy in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease specifications: the perspective of modern European guidelines 2018

O.D.Ostroumova, I.V.Goloborodova

74

JOURNAL ARTICLE

Modern aspects of ischemic stroke prevention in internal medicine specialists practice

V.N.Shishkova

80

JOURNAL ARTICLE

Current therapy of primary systemic vasculitis

A.S.Zykova, E.M.Schegoleva, N.M.Bulanov, P.I.Novikov, S.V.Moiseev

86

JOURNAL ARTICLE

Fabry disease treatment strategy

S.V.Moiseev, E.A.Karovaikina, N.M.Bulanov, A.S.Moiseev, V.V.Fomin

94

REVIEW

Mucosal permeability disturbances as a pathogenesis factor of gastrointestinal tract functional disorders: rationale and correction possibilities

S.S.Vialov

99

JOURNAL ARTICLE

Glycemia self-control is necessary for successful diabetes treatment

E.V.Biriukova, R.G.Askerhanov

105

CLINICAL TRIAL

Hepatic encephalopathy, diagnostics, differential diagnostics and therapy with ornithin

E.V.Maksimova, I.L.Kliaritskaia

110

REVIEW

Functional disturbances overlap-syndrome: risk factors and therapy rationale

S.S.Vialov

117

JOURNAL ARTICLE

Osteoarthritis and gout differential diagnosis: main treatment approaches

E.Yu.Pogozheva, V.N.Amirdzhanova, A.E.Karateev

122

CLINICAL TRIAL

Insulin pump Accu-Chek Spirit Combo use in patients with type 1 diabetes mellitus therapy

N.A.Demidov, O.M.Koteshkova, E.Yu.Pashkova, O.A.Mishra

128

Симптоматическая фармакотерапия стабильной ишемической болезни сердца: принципы точной настройки

Н.Б.Пере́печ✉

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

✉ nikita_perepech@mail.ru

В статье обсуждаются действующие рекомендации по фармакотерапии стабильной ишемической болезни сердца. Приводятся основные положения «бриллиантового» подхода к персонализации симптоматической терапии стабильной стенокардии с обоснованием выбора антиангинальных лекарственных средств в зависимости от клинического и патофизиологического фенотипов больного. Рассматриваются аспекты комбинированной терапии стабильной стенокардии и фиксированные комбинации антиангинальных лекарственных препаратов.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, антиангинальные препараты, фиксированные комбинации, персонализация фармакотерапии.

Для цитирования: Пере́печ Н.Б. Симптоматическая фармакотерапия стабильной ишемической болезни сердца: принципы точной настройки. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 8–14. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000052

Journal Article

Symptomatic pharmacotherapy of stable ischemic heart disease: principles of adjustment

N.B.Perepech✉

Saint Petersburg State University. 199034, Russian Federation, Saint Petersburg, Universitetskaya nab., d. 7/9

✉ nikita_perepech@mail.ru

Abstract

The article discusses the existing guidelines on stable ischemic heart disease pharmacotherapy. The main principles of approach to personalization of stable angina symptomatic therapy with rationale for antianginal medications choice depending on clinical and pathophysiological phenotypes of the patient are discussed. Aspects of combined therapy for stable angina and use of antianginal medications fixed combinations are presented.

Key words: stable angina, antianginal medications, fixed combinations, pharmacotherapy personalization.

For citation: Perepech N.B. Symptomatic pharmacotherapy of stable ischemic heart disease: principles of adjustment. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 8–14. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000052

Несмотря на все более широкое применение эндоваскулярных и хирургических методов реваскуляризации миокарда, лекарственная терапия остается основным направлением лечения больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС). Фармакологические средства применяются для лечения пациентов, у которых отсутствует гемодинамически значимое сужение коронарных артерий или имеются противопоказания к чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ) и коронарному шунтированию (КШ), а также с целью улучшения результатов и при недостаточной эффективности механической реваскуляризации миокарда. В ряде рандомизированных клинических исследований, в которых прежде всего следует отметить COURAGE [1] и ORBITA [2], было показано, что оптимальная медикаментозная терапия не отличается от ЧКВ по влиянию на риск сердечно-сосудистых событий, толерантность к физической нагрузке и качество жизни больных со стабильной ИБС.

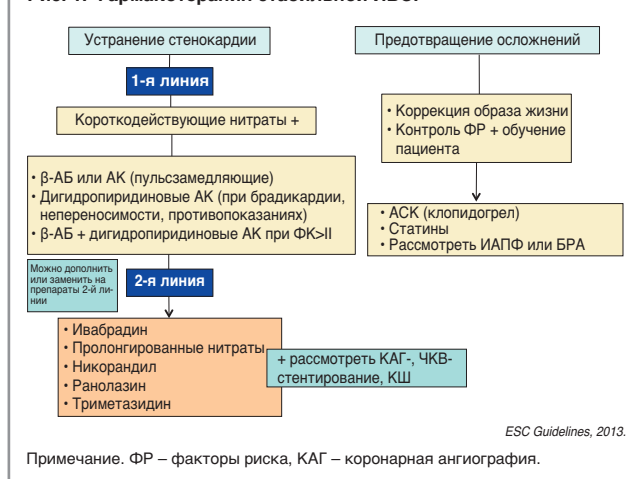
Общие принципы фармакотерапии стабильной ИБС

В Рекомендациях Европейского общества кардиологов по оказанию медицинской помощи больным со стабильной ИБС [3] определены две равнозначные задачи, которые следует решить в процессе лечения: улучшение прогноза и улучшение качества жизни пациентов. С целью улучшения прогноза для всех больных рекомендуется применение ацетилсалициловой кислоты (АСК) в низкой дозе (класс рекомендаций I, уровень доказанности А), а в случае ее непереносимости – клопидогрела (класс рекомендаций I, уровень доказанности В) и статинов (класс рекомендаций I, уровень доказанности А). Ингибиторы ангиотензинпревращающего

фермента (ИАПФ) или (при их непереносимости) блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) рекомендуется назначать пациентам с наличием других показаний к применению этих препаратов: хронической сердечной недостаточности (ХСН), артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета – СД (класс рекомендаций I, уровень доказанности А). Лекарственные средства, рекомендуемые для устранения стенокардии/ишемии миокарда, разделены на две группы. К препаратам 1-й линии относятся нитраты короткого действия (класс рекомендаций I, уровень доказанности А), β-адреноблокаторы (β-АБ), недигидропиридиновые и дигидропиридиновые антагонисты кальция – АК (класс рекомендаций I, уровень доказанности В). В случаях недостаточной эффективности или непереносимости препаратов 1-й линии в дополнение к ним или вместо них рекомендуется назначать препараты 2-й линии: пролонгированные нитраты, ивабрадин, никорандил, ранолазин (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности В) и триметазидин (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности В); рис 1. Антиишемическое действие β-АБ, недигидропиридиновых АК и ивабрадина обусловлено в основном уменьшением частоты сердечных сокращений (ЧСС), эффект органических нитратов, дигидропиридиновых АК и никорандила связан с их сосудорасширяющим действием, триметазидин и ранолазин повышают резистентность миокарда к ишемии за счет воздействия на метаболизм кардиомиоцитов. Многообразие антиангинальных препаратов (ААП) с различными механизмами действия, с одной стороны, увеличивает вероятность успешного устранения стенокардии, с другой – создает проблему выбора.

Оптимальная медикаментозная терапия стабильной ИБС предусматривает применение препаратов, влияющих

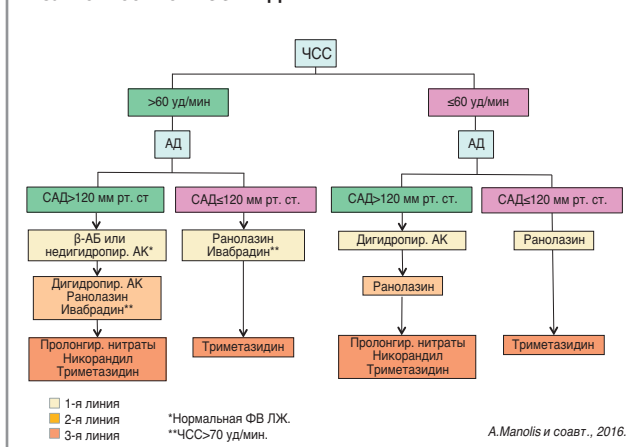
Рис. 1. Фармакотерапия стабильной ИБС.



на прогноз, и препаратов, влияющих на качество жизни пациентов. Антиагреганты должны применяться в режиме монотерапии (если пациент в течение последних 6–12 мес не переносил обострения ИБС или ЧКВ) или двойной терапии (если период времени после обострения ИБС или ЧКВ не превышает 6–12 мес). Доза статинов считается адекватной при условии достижения уровня липопротеидов низкой плотности в крови менее 1,8 ммоль/л или его снижения на 50%, если исходное значение содержания липопротеидов низкой плотности в крови составляет 1,8–3,5 ммоль/л [4]. Средства симптоматической терапии должны быть назначены в комбинации и дозах, обеспечивающих полное исчезновение ангинозных болей или как минимум достижение I функционального класса (ФК) стенокардии. Среди многочисленных особенностей пациента со стабильной ИБС для обоснованного выбора ААП наиболее важное значение имеют два фактора – ЧСС и артериальное давление (АД). Основным негативным следствием повышения ЧСС для больных с ИБС является увеличение потребности миокарда в кислороде. Помимо этого при повышении ЧСС в связи с укорочением диастолы возможно уменьшение доставки кислорода к миокарду. Указанные патогенетические механизмы лежат в основе возникновения или усиления ишемии миокарда при тахикардии. Брадикардия, уменьшая потребность миокарда в кислороде, в то же время приводит к развитию или прогрессированию расстройств центральной гемодинамики. Чрезмерное уменьшение ЧСС у больных со стабильной стенокардией ассоциируется с повышением риска основных сердечно-сосудистых событий и фибрилляции предсердий [5]. Поэтому рекомендуемая ЧСС в покое для больных со стабильной ИБС составляет около 60 уд/мин [3]. Связь риска сердечно-сосудистых событий с повышением АД хорошо известна. Но и избыточное снижение АД также сопряжено с увеличением частоты неблагоприятных исходов. Наличие феномена J-образной кривой было подтверждено данными регистра CLARIFY, который включал результаты наблюдения за 22 672 пациентами со стабильной ИБС: значимое увеличение риска сердечно-сосудистых событий отмечалось при повышении систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) соответственно до значений более 140 и 80 мм рт. ст. и снижении до значений менее 120 и 70 мм рт. ст. [6]. В Рекомендациях Европейского общества кардиологов по оказанию медицинской помощи больным АГ [7] определены следующие целевые уровни САД для пациентов с АГ при ее сочетании со стабильной ИБС: в возрасте 18–65 лет – 120–130 мм рт. ст., в возрасте старше 65 лет – 130–139 мм рт. ст. Рекомендуемый диапазон значений ДАД для пациентов всех возрастных групп составляет 70–80 мм рт. ст.

В 2016 г. A.Manolis и соавт. предложили алгоритм выбора ААП с учетом их влияния на ЧСС и АД для больных со ста-

Рис. 2. Алгоритм выбора фармакотерапии стабильной ИБС в зависимости от ЧСС и АД.



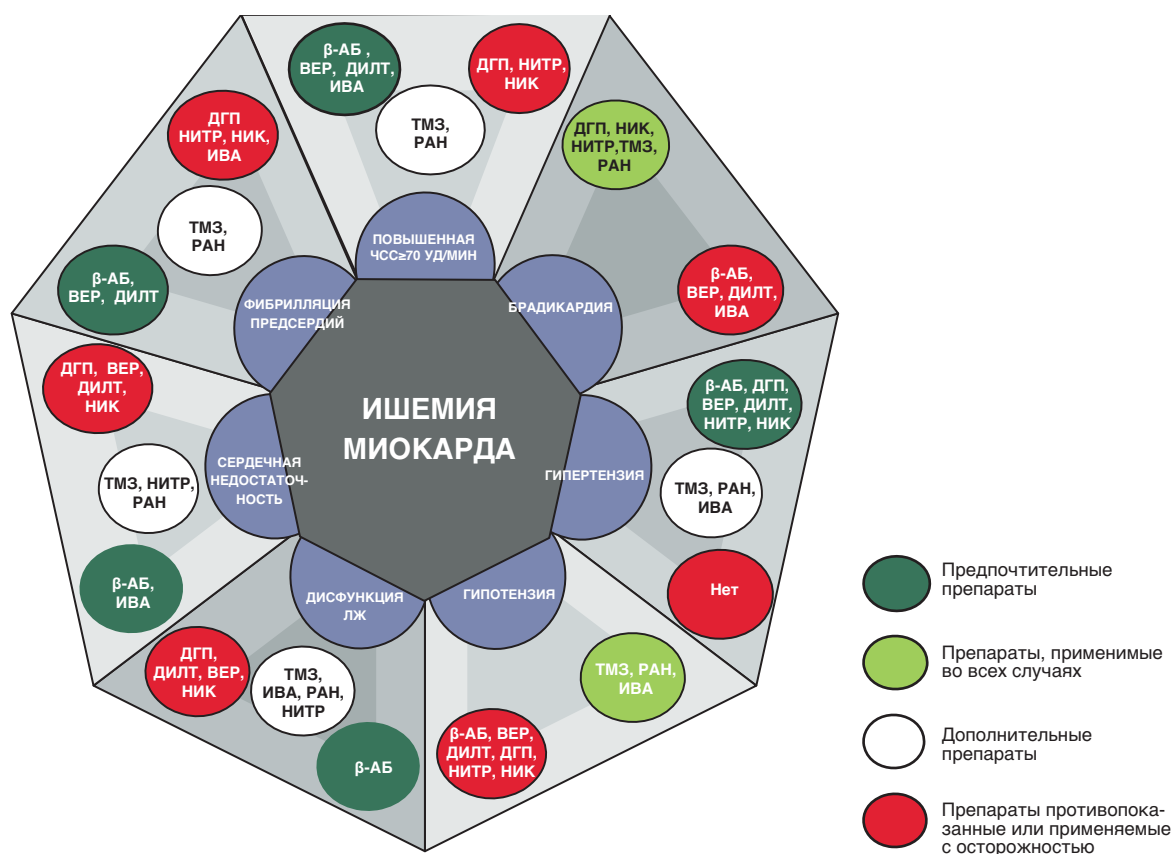
бильной ИБС с различными сочетаниями значений этих параметров (рис. 2) [8]. Согласно данному алгоритму ААП делятся не на две (как в рекомендациях Европейского общества кардиологов), а на три линии. Причем состав препаратов 1, 2 и 3-й линии различается в зависимости от гемодинамических особенностей пациента. Например, для пациентов с ЧСС>60 уд/мин и САД>120 мм рт. ст. к препаратам 1-й линии относятся β -АБ и недигидропиридиновые АК; 2-й линии – дигидропиридиновые АК, раналазин и ивабрадин; 3-й линии – пролонгированные нитраты, никорандил и триметазидин. Для пациентов с ЧСС<60 уд/мин и САД>120 мм рт. ст. препаратами 1-й линии являются только дигидропиридиновые АК; 2-й линии – раналазин; 3-й линии – пролонгированные нитраты, никорандил и триметазидин.

«Бриллиантовый» подход к персонализации симптоматической терапии стабильной стенокардии

В своем выступлении на одном из симпозиумов конгресса Европейского общества кардиологов 2017 г. R.Ferrari отметил, что при выборе эффективной симптоматической фармакотерапии стабильной ИБС помимо ЧСС и АД врач должен учесть целый ряд других индивидуальных особенностей пациента: характер сопутствующих заболеваний, наличие нарушений ритма и проводимости, выраженность дисфункции левого желудочка (ЛЖ), наиболее вероятный механизм развития коронарной недостаточности. И именно этими факторами, а не классом рекомендаций и уровнем доказанности эффекта того или иного препарата определяется выбор ААП для конкретного пациента. В связи с этим их деление на препараты 1, 2 и 3-й линии не имеет существенного значения для практики. Позднее, систематизировав клинический опыт, R.Ferrari и соавт. предложили «бриллиантовый» подход к персонализации симптоматической терапии стабильной стенокардии [9]. Название концепции выбора фармакотерапии обусловлено тем, что в графическом отображении она напоминает оgranенный алмаз. Возможные варианты клинического и патофизиологического фенотипов больного со стабильной ИБС представлены в виде двух правильных семиугольников (рис. 3, 4). Определив принадлежность пациента к тому или иному фенотипическому варианту, можно выбрать один или несколько ААП, обладающих наибольшей эффективностью и безопасностью для данного больного. Выделены четыре категории лекарственных средств:

- 1) предпочтительные;
- 2) применимые во всех случаях;
- 3) дополнительные;
- 4) противопоказанные или применяемые с осторожностью.

Рис. 3. «Бриллиантовый» подход к персонализации терапии стенокардии в зависимости от индивидуальных особенностей пациента, наличия и характера сопутствующих заболеваний. Клинический фенотип [9].



R. Ferrari и соавт., 2018.

Примечание. Здесь и далее на рис. 4: ВЕР – верапамил, ДГП – дигидропиридиновые АК, ДИЛТ – дилтиазем, ИВА – ивабрадин, НИТР – нитраты, НИК – никорандил, РАН – ранолазин, ТМЗ – триметазидин.

Определение категории ААП базируется на его механизме действия, клинических эффектах и результатах оценки влияния на качество жизни и прогноз больных со стабильной ИБС, полученных в крупных рандомизированных клинических исследованиях.

Выбор ААП в зависимости от клинического фенотипа

Фибрилляция предсердий. Основным фактором, способствующим усугублению стенокардии при тахисистолической форме фибрилляции предсердий, является повышение потребности миокарда в кислороде в связи с увеличением ЧСС. Предпочтительные препараты: β-АБ, верапамил, дилтиазем. Дополнительные препараты: триметазидин, ранолазин. Противопоказанные (применяемые с осторожностью) препараты: дигидропиридиновые АК, нитраты, никорандил, ивабрадин. Последний из перечисленных препаратов отнесен к категории противопоказанных в связи с тем, что оказывает влияние на ЧСС только при синусовом ритме.

Повышенная ЧСС > 70 в уд/мин. Тахикардия способствует усугублению стенокардии за счет повышения потребности миокарда в кислороде и уменьшения его доставки в связи с укорочением диастолы. В связи с негативным влиянием не только на качество жизни, но и на прогноз, у больных со стабильной ИБС рекомендуется поддерживать ЧСС в пределах от 50 до 70 в мин. Предпочтительные препараты: β-АБ, верапамил, дилтиазем, ивабрадин. Дополнительные препараты: триметазидин, ранолазин. Противопоказанные (применяемые с осторожностью) препараты: дигидропиридиновые АК, нитраты, никорандил.

Брадикардия. Снижение ЧСС до значений менее 50–55 уд/мин может вызывать усугубление стенокардии за счет уменьшения доставки кислорода к миокарду. Препараты, применимые во всех случаях: дигидропиридиновые АК, никорандил, нитраты, триметазидин, ранолазин. Противопоказанные (применяемые с осторожностью) препараты: β-АБ, верапамил, дилтиазем, ивабрадин.

Сердечная недостаточность. Развитие ХСН ухудшает прогноз больных со стабильной ИБС и может способствовать усугублению стенокардии в связи со снижением фракции выброса (ФВ) ЛЖ и повышением ЧСС. Предпочтительные препараты: β-АБ, ивабрадин. Дополнительные препараты: триметазидин, нитраты, ранолазин. Противопоказанные (применяемые с осторожностью) препараты: дигидропиридиновые АК, верапамил, дилтиазем, никорандил.

Дисфункция ЛЖ. В связи с тем, что дисфункция ЛЖ является патофизиологической основой ХСН, а также по причине того, что принадлежность больного к разным типам левожелудочковой дисфункции не имеет принципиального значения для выбора терапии стабильной стенокардии, рекомендации по лечению пациентов этой группы близки к рекомендациям по лечению больных с ХСН. Предпочтительные препараты: β-АБ. Дополнительные препараты: триметазидин, ивабрадин, ранолазин, нитраты. Противопоказанные (применяемые с осторожностью) препараты: дигидропиридиновые АК, верапамил, дилтиазем, никорандил.

Гипертензия. Повышение АД сопровождается увеличением постнагрузки, что вызывает повышение потребности миокарда в кислороде и за счет этого способствует усугублению стенокардии. Предпочтительные препараты: β-АБ,

дигидропиридиновые АК, верапамил, дилтиазем, нитраты, никорандил. Дополнительные препараты: триметазидин, ранолазин, ивабрадин. Противопоказанные (применяемые с осторожностью) препараты: нет.

Гипотензия. Избыточное снижение АД ухудшает прогноз больных со стабильной ИБС и может способствовать усугублению стенокардии за счет уменьшения доставки кислорода к миокарду. Допустимые пределы снижения САД и ДАД составляют соответственно 120 и 70 мм рт. ст. [7]. Препараты, применимые во всех случаях: триметазидин, ранолазин, ивабрадин. Противопоказанные (применяемые с осторожностью) препараты: β -АБ, верапамил, дилтиазем, дигидропиридиновые АК, нитраты, никорандил.

Выбор ААП в зависимости от патофизиологического фенотипа

СД. Способствуя прогрессированию атеросклероза, СД не только ухудшает прогноз при стабильной ИБС, но и влияет на клинические проявления заболевания, часто сочетаясь с безболевым ишемией миокарда. При выборе лечения больных со стабильной ИБС в сочетании с СД не рекомендуется применять препараты, негативно влияющие на углеводный обмен. Препараты, применимые во всех случаях: ранолазин, верапамил, ивабрадин, триметазидин, дилтиазем, нитраты. Противопоказанные (применяемые с осторожностью) препараты: β -АБ.

Микроваскулярная стенокардия. В лечении пациентов с признаками ишемии миокарда, но без гемодинамически значимого сужения магистральных коронарных артерий особую роль приобретают препараты, снижающие потребность сердечной мышцы в кислороде за счет непосредственного влияния на метаболизм кардиомиоцитов. Предпочтительные препараты: триметазидин, ранолазин. Препараты, применимые во всех случаях: β -АБ, верапамил, дилтиазем, нитраты, никорандил, ивабрадин.

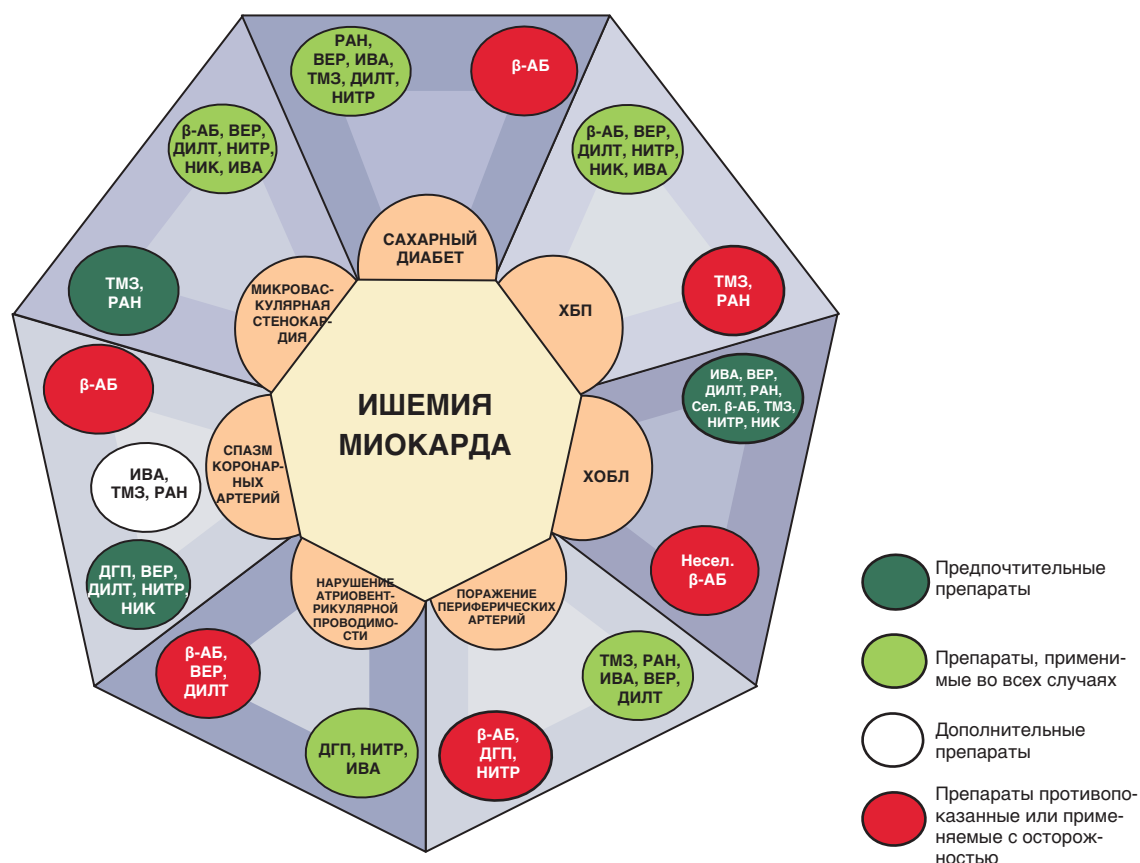
Спазм коронарных артерий. Вазоспастическая стенокардия в большинстве случаев не сочетается с гемодинамически значимым сужением коронарных артерий, поэтому основным направлением лечения этих больных является применение лекарственных препаратов, обладающих вазодилатирующим эффектом и препятствующих сокращению гладкомышечных клеток артериальной стенки. Средства, повышающие сосудистый тонус, не рекомендуются. Предпочтительные препараты: дигидропиридиновые АК, верапамил, дилтиазем, нитраты, никорандил. Дополнительные препараты: ивабрадин, триметазидин, ранолазин. Противопоказанные (применяемые с осторожностью) препараты: β -АБ.

Нарушение атриовентрикулярной проводимости. Наличие атриовентрикулярной блокады у пациента со стабильной ИБС исключает или значительно ограничивает возможность применения ААП, обладающих отрицательным дромотропным эффектом. Препараты, применимые во всех случаях: дигидропиридиновые АК, нитраты, ивабрадин. Противопоказанные (применяемые с осторожностью) препараты: β -АБ, верапамил, дилтиазем.

Поражение периферических артерий. Атеросклероз периферических артерий нередко сопутствует стабильной ИБС. При выборе антиангинальной терапии для пациентов такого рода не рекомендуется применять лекарственные средства, повышающие сосудистый тонус, и препараты, обладающие выраженным гипотензивным действием, так как это может привести к значимому ухудшению периферического кровообращения. Препараты, применимые во всех случаях: триметазидин, ивабрадин, ранолазин, верапамил, дилтиазем. Противопоказанные (применяемые с осторожностью) препараты: β -АБ, дигидропиридиновые АК, нитраты.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Для уменьшения риска обострения ХОБЛ в процессе лече-

Рис. 4. «Бриллиантовый» подход к персонализации терапии стенокардии в зависимости от индивидуальных особенностей пациента, наличия и характера сопутствующих заболеваний. Патофизиологический фенотип [9].



R.Ferrari и соавт., 2018.

ния стабильной ИБС не рекомендуется применять ААП, обладающие бронхоспастическим эффектом. Предпочтительные препараты: ивабрадин, верапамил, дилтиазем, ранолазин, триметазидин, нитраты, никорандил, селективные β -АБ. Противопоказанные (применяемые с осторожностью) препараты: неселективные β -АБ.

Хроническая болезнь почек (ХБП). При выборе ААП у пациентов с ХБП для предупреждения развития побочных эффектов лекарственной терапии необходимо учитывать особенности их выведения из организма больного и значение скорости клубочковой фильтрации. Препараты, применимые во всех случаях: β -АБ, верапамил, дилтиазем, нитраты, никорандил, ивабрадин. Противопоказанные препараты (при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м²): ранолазин, триметазидин.

Комбинации ААП

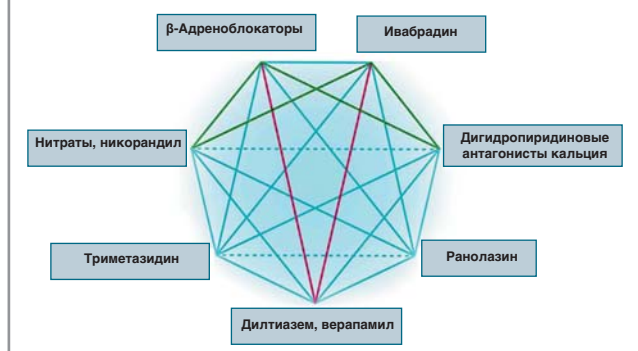
Для эффективного контроля симптомов стабильной ИБС нередко приходится применять два ААП и более. Эти комбинации, равно как и отдельные лекарственные средства, должны подбираться в зависимости от клинического и патофизиологического фенотипов пациента, а также с учетом механизмов действия препаратов – для усиления прямого антиишемического эффекта и уменьшения вероятности развития нежелательных последствий фармакотерапии. По аналогии с антигипертензивными лекарственными средствами R.Ferrari и соавт. предложили графическое изображение рациональных, возможных, не рекомендуемых комбинаций ААП и комбинаций препаратов со сходными механизмами действия (рис. 5) [9].

Из представленных на схеме сочетаний предпочтительными являются комбинации сосудорасширяющих и пульсурежающих ААП: нитратов, никорандила и дигидропиридиновых АК с β -АБ и ивабрадином. Комбинации препа-

ратов, обладающих близкими механизмами антиангинального эффекта (нитраты и никорандил с дигидропиридиновыми АК, триметазидин с ранолaziном) рассматриваются как нецелесообразные. Комбинации пульсурежающих препаратов (верапамила и дилтиазема с β -АБ и ивабрадином) являются нерациональными. Вместе с тем комбинация β -АБ с ивабрадином рассматривается как возможная. К числу возможных отнесены также комбинации препаратов всех классов с триметазидином и ранолaziном, дилтиазема и верапамила с дигидропиридиновыми АК, нитратами и никорандилом.

Ивабрадин – селективный пульсурежающий препарат, влияние которого на ЧСС обусловлено блокадой тока ионов по f-каналам клеток синусового узла. В исследовании BEAUTIFUL было показано, что ивабрадин, назначенный в дополнение к стандартной терапии (АСК, статины, β -АБ, ИАПФ/БРА) способствует снижению риска сердечно-сосудистых событий у больных со стабильной ИБС с ФВ ЛЖ < 40% [10]. Наилучшие результаты были получены у больных с исходной ЧСС > 70 уд/мин и у пациентов с сохраняющимися приступами стенокардии [11]. Эффективность и безопасность комбинации ателолола и ивабрадина, применяемой для лечения больных со стабильной ИБС, была продемонстрирована в исследовании ASSOCIATE [12]. Сравнивались пациенты, в течение 4 мес получавшие только ателолол и комбинацию ателолола с ивабрадином. Результат лечения оценивался с помощью нагрузочной пробы. У больных, получавших комбинированную антиангинальную терапию, по сравнению с больными, получавшими только ателолол, наблюдалось достоверно более выраженное увеличение общей продолжительности нагрузки, времени до появления лимитирующей стенокардии, времени до развития приступа стенокардии и времени до появления депрессии сегмента ST на 1 мм

Рис. 5. Комбинации ААП. Зеленые линии – рациональные комбинации, голубые – возможные комбинации, красные – нерекомендуемые комбинации, пунктирные – комбинации препаратов со сходными механизмами действия [9].



(по всем показателям – $p < 0,001$). Позднее, проведя дополнительный анализ данных исследования ASSOCIATE, J.Tardif и соавт. отметили, что добавление ивабрадина к ателнололу на всех этапах нагрузочной пробы приводило к достоверному улучшению переносимости физической нагрузки у пациентов с исходной ЧСС как более, так и менее 65 уд/мин [13]. В работе E.Amosova и соавт. было показано, что у пациентов со стабильной стенокардией и умеренной левожелудочковой дисфункцией добавление ивабрадина к бисопрололу при равном снижении ЧСС по сравнению с удвоением дозы бисопролола обеспечивает достоверно более выраженное улучшение переносимости физической нагрузки по данным тредмил-теста и теста 6-минутной ходьбы [14].

Импликор – первая фиксированная комбинация ивабрадина и селективного β-АБ. Препарат выпускается в виде 4 вариантов соотношения доз ивабрадина (5 и 7,5 мг) и метопролола (12,5 и 25 мг). D.Divchev и соавт. [15] провели проспективное многоцентровое наблюдательное когортное исследование эффективности фиксированной комбинации ивабрадина и метопролола у пациентов со стабильной стенокардией в повседневной клинической практике. Препарат назначался в дополнение к базовой терапии (более 70% больных получали АСК, статины, ИАПФ/БРА). Через 4 мес лечения у включенных в исследование пациентов отмечались достоверное снижение ЧСС и уменьшение ФК стенокардии ($p < 0,05$). Важной причиной улучшения самочувствия больных авторы считают повышение приверженности лечению. В соответствии с рекомендациями по выбору антиангинальной терапии в зависимости от клинического и патофизиологического фенотипов Импликор может применяться для лечения больных со стабильной ИБС в сочетании с повышенной ЧСС, АГ, ХБП, а также пациентов с микроваскулярной стенокардией. Применение препарата для лечения больных с ХСН не в полной мере соответствует действующим рекомендациям, так как при этой патологии предпочтительны β-АБ пролонгированного действия. Импликор может применяться для лечения больных ХОБЛ при условии назначения комбинаций, включающих минимальную дозу метопролола.

Из новых препаратов, предназначенных для лечения больных со стабильной ИБС, следует отметить Престилол, который представляет собой фиксированную комбинацию бисопролола и периндоприла. Бисопролол – селективный амфифильный β-АБ с длительным периодом полувыведения, способность которого уменьшать количество и продолжительность эпизодов ишемии миокарда у больных со стабильной ИБС была продемонстрирована в исследовании TIBBS [16]. Периндоприл – широко применяемый ИАПФ пролонгированного действия с доказанной в исследовании EUROPA способностью улучшать прогноз больных со стабильной ИБС [17]. Престилол выпускается

в виде трех вариантов соотношения доз бисопролола и периндоприла: соответственно 5 и 5 мг, 5 и 10 мг, 10 и 10 мг. С учетом состава препарата его целесообразно в первую очередь применять для лечения больных со стабильной ИБС в сочетании с АГ и ХСН. Кроме того, Престилол может быть назначен всем больным, имеющим показания к применению ИАПФ и не имеющим абсолютных противопоказаний к применению селективных β-АБ – в частности, пациентам с повышенной ЧСС и тахисистолической формой фибрилляции предсердий без гипотонии, пациентам с микроваскулярной стенокардией и бессимптомной дисфункцией ЛЖ, больным с ХОБЛ и ХБП. К достоинствам препарата следует отнести возможность его применения 1 раз в сутки.

Основное отличие «бриллиантового» подхода к персонализации симптоматической терапии стенокардии от традиционной тактики назначения препаратов, улучшающих качество жизни больных со стабильной ИБС, заключается в том, что он исключает понятие «универсальное средство первого выбора». Наличие у пациента сопутствующих заболеваний и различие патофизиологических механизмов хронической коронарной недостаточности обуславливают неоднозначность представлений о предпочтительном ААП. В каждом конкретном случае эту позицию могут занимать разные лекарственные средства. Важными для повседневной практики являются и положения о комбинированной антиангинальной фармакотерапии, которые регламентируют выбор рациональных и возможных сочетаний лекарственных средств в зависимости от фенотипических и патофизиологических характеристик пациента. «Бриллиантовый» подход к персонализации симптоматической терапии стенокардии не является принципиально новым методическим приемом определения оптимальной тактики медикаментозного лечения больного со стабильной ИБС. Однако, дисциплинируя врачебное мышление, данный подход позволяет в полной мере учесть совокупность индивидуальных особенностей такого больного и добиться наилучших результатов его лечения.

Литература/References

1. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356 (15): 1503–16.
2. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391 (10115): 31–40.
3. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34 (38): 2949–3003.
4. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 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). *Atherosclerosis* 2016; 253: 281–344.
5. Fox K, Ford I, Steg PG et al. SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371 (12): 1091–9.
6. Vidal-Petiet E, Ford I, Greenlaw N et al.; CLARIFY Investigators. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet* 2016; 388 (10056): 2142–52.
7. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH 2013 ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force on the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018; 00: 1–98. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
8. Manolis AJ, Poulimenos LE, Ambrosio G et al. Medical treatment of stable angina: A tailored therapeutic approach. *Int J Cardiol* 2016; 220: 445–53.
9. Ferrari R, Camici PG, Crea F et al. Expert consensus document: a "diamond" approach to personalized treatment of angina. *Nat Rev Cardiol* 2018; 15 (2): 120–32.
10. Fox K, Ford I, Steg PJ et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807–16.

11. Fox K, Ford I, Steg PJ et al. Relationship between Ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 2337–45.
12. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T; ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009; 30 (5): 540–8.
13. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T; ASSOCIATE Study Investigators. Effects of ivabradine in patients with stable angina receiving β -blockers according to baseline heart rate: an analysis of the ASSOCIATE study. *Int J Cardiol* 2013; 168 (2): 789–94.
14. Amosova E, Andrejev E, Zaderey I et al. Efficacy of ivabradine in combination with Beta-blocker versus uptitration of Beta-blocker in patients with stable angina. *Cardiovasc Drugs Ther* 2011; 25 (6): 531–7.
15. Divchev D, Stöckl G; study investigators. Treatment of Stable Angina with a New Fixed-Dose Combination of Ivabradine and Metoprolol: Effectiveness and Tolerability in Routine Clinical Practice. *Cardiol Ther* 2017; 6 (2): 239–49.
16. Weber F, Schneider H, von Arnim T, Urbaszek W. Heart rate variability and ischemia in patients with coronary heart disease and stable angina pectoris; influence of drug therapy and prognostic value. TIBBS Investigators Group. Total Ischemic Burden Bisoprolol Study. *Eur Heart J* 1999; 20 (1): 38–50.
17. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators; Fox KM1; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362 (9386): 782–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Перепеч Никита Борисович – д-р мед. наук, проф., рук. научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» Института высоких медицинских технологий ФГБОУ ВО СПбГУ.
E-mail: nikita_perepech@mail.ru

Амилоидная кардиопатия: патоморфология, методы диагностики и лечения

А.С.Рамеева¹, В.В.Рамеев^{✉1}, С.В.Моисеев^{1,2}, П.П.ТАО¹, Л.В.Козловская¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова». 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1

✉vrameev@mail.ru

Системный амилоидоз относится к группе редких системных заболеваний и характеризуется накоплением нерастворимых фибриллярных белков в различных органах и тканях. Амилоидные депозиты формируются из различных белков-предшественников, которые определяют тип амилоидоза, характер органного вовлечения и прогноз. Поражение сердца при системном амилоидозе в большинстве случаев является наиболее значимым фактором, определяющим клиническое течение и исход, особенно при AL- и ATTR-амилоидозе. В последнее десятилетие достигнут очевидный успех в понимании амилоидоза в целом и амилоидоза сердца в частности. В представленном обзоре внимание акцентировано на изменениях внутрисердечной гемодинамики при амилоидной кардиопатии, современных высокоинформативных методах диагностики этих изменений с использованием тканевой доплерометрии, strain- и speckle tracking-эхокардиографии, магнитно-резонансной томографии, определением сердечных биомаркеров. В статье рассмотрены новые методы типирования амилоида и современные схемы лечения амилоидной кардиопатии.

Ключевые слова: амилоидоз, сердечная недостаточность, инфильтративная кардиопатия, легкие цепи иммуноглобулинов, транстиретин, деформация миокарда, speckle tracking-эхокардиография, сердечные биомаркеры, полинейропатия.

Для цитирования: Рамеева А.С., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Амилоидная кардиопатия: патоморфология, методы диагностики и лечения. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 15–22. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000020

Review

Amyloid heart disease: pathomorphology, diagnostic approaches and treatment options

A.S.Rameeva¹, V.V.Rameev^{✉1}, S.V.Moiseev^{1,2}, P.P.Tao¹, L.V.Kozlovskaya¹

¹I.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;

²M.V.Lomonosov Moscow State University. 119991, Russian Federation, Moscow, Leninskiye gory, d. 1

✉vrameev@mail.ru

Abstract

Systemic amyloidosis is a relatively rare multisystem disease caused by the deposition of misfolded protein in various tissues and organs. The deposits are derived from several amyloidogenic precursor proteins, and the prognosis of the disease is determined both by the organ(s) involved and the type of amyloid. Cardiac involvement is a leading cause of morbidity and mortality, especially in AL- and ATTR-amyloidosis. The last decade has seen considerable progress in understanding of cardiac amyloidosis. This review focuses on changes in intracardiac hemodynamics and their evaluation using novel diagnostic approaches (strain and speckle tracking imaging, cardiovascular magnetic resonance and cardiac biomarkers). New histological typing techniques and current treatments are discussed.

Key words: amyloidosis, heart failure, infiltrative cardiomyopathy, immunoglobulin light chains, transthyretin, myocardial deformation, speckle tracking echocardiography, cardiac biomarkers, polyneuropathy.

For citation: Rameeva A.S., Rameev V.V., Moiseev S.V. et al. Amyloid heart disease: pathomorphology, diagnostic approaches and treatment options. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 15–22. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000020

Общая характеристика системного амилоидоза и классификация

Системный амилоидоз относится к группе редких заболеваний и характеризуется прогрессирующим внеклеточным накоплением нерастворимых фибриллярных гликопротеидов, которые нарушают архитектуру пораженных тканей и являются причиной органной дисфункции. Поражение сердца при системном амилоидозе – в большинстве случаев наиболее значимый фактор, определяющий клиническое течение и прогноз заболевания, влияющий на тактику лечения. Именно поэтому эффективная диагностика кардиопатии с использованием современных методов визуализации (тканевая доплерометрия, магнитно-резонансная томография – МРТ), определением сердечных биомаркеров (натрийуретические пептиды, высокочувствительные тропонины) является необходимым условием успешного лечения системного амилоидоза.

Амилоид представляет собой нерастворимый высокоупорядоченный фибриллярный гликопротеид, который формируется из белка-предшественника и небольшого количества константных белков (сывороточный амилоид-

ный Р-белок, аполипопротеин Е, гликозаминогликаны, фибронектин, ламинин) [1]. Тип белка-предшественника лежит в основе классификации системного амилоидоза и определяет фенотип заболевания. В настоящее время известно 36 различных белков-предшественников, ответственных за развитие амилоидоза у человека [2]. Название конкретной формы амилоидоза обозначается типом белка-предшественника амилоида, при этом первой буквой является прописная А, обозначающая слово «амилоид», за ней следует обозначение фибриллярного белка амилоида – AL (L – легкие цепи иммуноглобулинов), ATTR (TTR – транстиретин), SAA (сывороточный амилоид А) и др.

Поражение сердца наиболее характерно для системных форм амилоидоза AL- и ATTR-типов. В пожилом возрасте часто развивается локальный AANF-амилоидоз, который обнаруживают более чем у 95% людей старше 80 лет [3]. Однако AANF-амилоидоз, белком-предшественником которого является измененный NT-proBNP, редко приводит к сердечной недостаточности (СН), но может стать причиной развития наджелудочковых аритмий [4].

Распространенность AL-амилоидоза до настоящего времени изучена недостаточно. Заболеваемость в развитых странах составляет 9 случаев на миллион в год [5–8]. AL-амилоидоз представляет собой вариант лимфоплазматической дискразии, при которой происходит пролиферация аномального клона плазматических или В-клеток в костном мозге с избыточной продукцией моноклональных свободных легких цепей иммуноглобулина, обладающих способностью к амилоидогенезу. AL-амилоидоз является системным быстро прогрессирующим заболеванием, развивающимся чаще у людей старше 50 лет, может быть самостоятельной нозологией, но также наблюдается у 7–10% больных множественной миеломой [9]. В клинической картине характерно сочетание СН, нефротического синдрома и ортостатической гипотензии с синкопальными состояниями, обусловленной поражением вегетативной нервной системы. Характерна значительная потеря массы тела (9–18 кг) вследствие нарушения трофики мышц из-за амилоидной полиневропатии. Похудению способствует и моторная диарея, связанная с поражением нервных сплетений кишечника, реже (4–5%) – истинного синдрома нарушенного всасывания [9]. При осмотре больных обычно выявляют значительную гепатоспленомегалию. Патогномоничными симптомами AL-типа амилоидоза являются макроглоссия, отмечаемая примерно у 20% пациентов, и периорбитальные геморрагии («глаза енота», геморрагические «очки»), возникающие при малейшем напряжении (кашель, натуживание) вследствие хрупкости стенок пораженных амилоидом сосудов.

Поражение сердца отмечается у подавляющего большинства больных, при этом наличие клинических признаков СН является неблагоприятным прогностическим фактором: средняя продолжительность жизни у таких больных при естественном течении заболевания составляет 4–6 мес. Причиной смерти у 50% пациентов считаются СН или аритмии [10].

Распространенность ATTR-амилоидоза пока остается неясной, однако данные аутопсий позволяют понять, что это заболевание встречается чаще, чем диагностируется [11]. Белком-предшественником ATTR-амилоидоза выступает транстиретин, который в норме синтезируется печенью и выполняет роль переносчика тироксина и витамина А. Нормальный транстиретин циркулирует в крови в форме тетрамера. С возрастом активность ферментных систем гепатоцита снижается, что приводит к преобладающей секреции мономерных форм транстиретина, которые отличаются высокой физико-химической нестабильностью и легко агрегируют в тканях с образованием амилоида [12]. Таким образом, развивается наследственный, или «дикий», вариант ATTR-амилоидоза, для которого характерна высокая кардиотропность. Ранее этот тип амилоидоза называли также сенильным. Мутации в гене транстиретина в большинстве случаев приводят к синтезу молекулы, неспособной образовывать тетрамеры и, следовательно, обладающей очень высокой амилоидогенностью. В этом случае развивается наследственная, или вариантная, форма ATTR-амилоидоза, клиническая картина которого отличается более тяжелым течением со значительным вовлечением периферической и вегетативной нервной системы. В настоящее время известно множество вариантов транстиретинов, чем и обусловлено разнообразие клинических форм наследственной невропатии [13].

Критерии диагностики амилоидной кардиопатии

Наиболее эффективная диагностика амилоидоза сердца предполагает проведение биопсии миокарда. Однако с учетом системности заболевания этой сложной процедуры в большинстве случаев удается избежать, если амилоид обнаружен при менее инвазивных биопсиях других органов и тканей (подкожно-жировая клетчатка, прямая киш-

ка). В этом случае, согласно обновленным в 2010 г. Международным согласительным критериям органических поражений при системном амилоидозе, вовлечение сердца диагностируется при наличии утолщения стенки миокарда $MЖП + ЗСЛЖ / 2$ (где МЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка) более 12 мм в диастолу в отсутствие других причин для гипертрофии и/или повышения уровня NT-proBNP выше 332 нг/л [14].

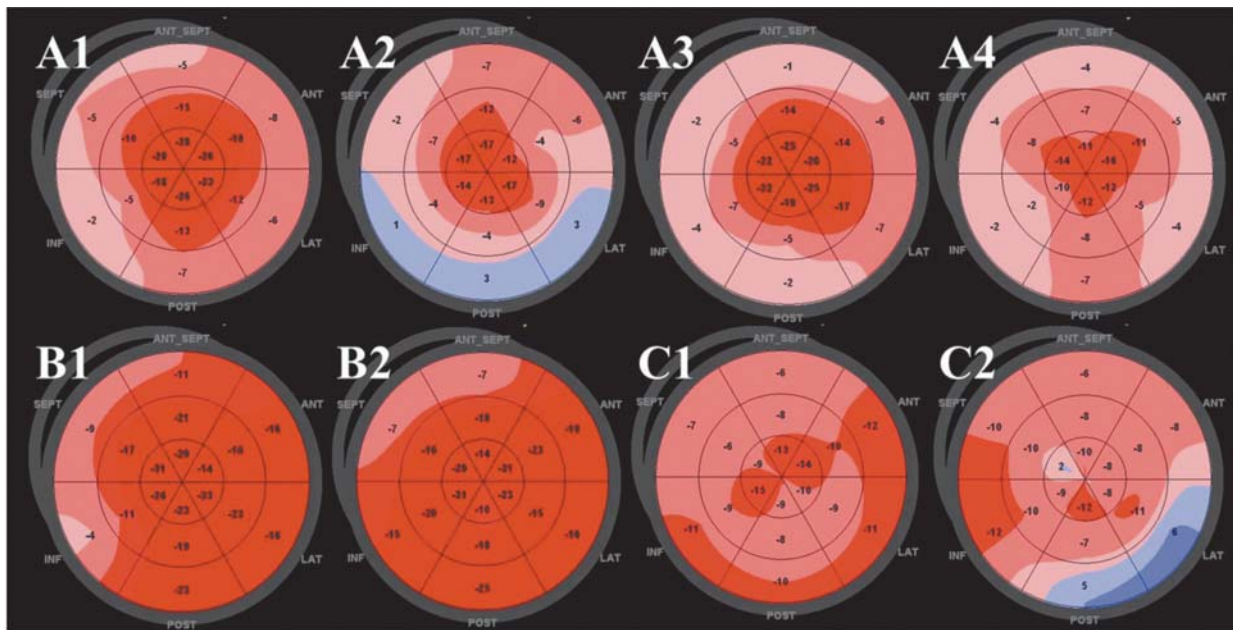
В биоптатах амилоид выявляют методом световой микроскопии. В препаратах, окрашенных конго красным, амилоид выглядит как однородный аморфный материал кирпичного цвета, изменяющий окраску на характерное яблочно-зеленое свечение при микроскопии в поляризованном свете. Именно эта способность к двойному лучепреломлению является патогномоничной для амилоида и определяется его высокоупорядоченной β -складчатой структурой [1].

Определение варианта амилоидоза обычно проводят иммуногистохимическим методом с применением антисывороток к основным типам амилоидного белка (специфические антитела против AA-белка, легких цепей иммуноглобулинов, транстиретина и β_2 -микроглобулина). Несмотря на свою эффективность, иммуногистохимическое типирование не лишено «подводных камней» и во многих случаях может давать спорные результаты, даже если осуществляется на экспертном уровне [11]. В настоящее время наиболее точным методом определения типа амилоида считают протеомный анализ ткани биоптата методом масс-спектрометрии, хотя ее применение пока остается малодоступным [11, 15]. При выявлении транстиретинового амилоидоза дополнительно необходимо проведение анализа ДНК.

Клинические проявления амилоидной кардиопатии

Поражение сердца при амилоидозе на ранних стадиях, как правило, протекает бессимптомно, при этом в виде случайной находки при эхокардиографии (ЭхоКГ) может быть выявлено утолщение стенки левого желудочка (ЛЖ). По мере прогрессирования кардиопатии развивается диастолическая СН. Систолическая СН отмечается на поздних стадиях заболевания. Головокружения, приступы усиленного сердцебиения, синкопальные состояния, ортостатическая гипотензия наблюдаются как при AL-, так и при ATTR-амилоидозе и считаются характерными симптомами поражения вегетативной нервной системы, однако могут быть и проявлением нарушений ритма и проводимости. Своеобразным вариантом вовлечения вегетативной нервной системы при амилоидозе являются эпизоды непропорционально высокой тахикардии при физической нагрузке вследствие вагально-синусовой диссоциации. На электрокардиограмме можно выявить низкую амплитуду желудочкового комплекса в грудных отведениях (менее 10 мм) и отведениях от конечностей (менее 5 мм), что позволяет интерпретировать утолщение стенки ЛЖ как псевдогипертрофию, однако описанные изменения встречаются уже при продвинутой стадии заболевания. На электрокардиограмме нередко случайная находка – патологические зубцы Q, а также отрицательные зубцы T, при этом типичные симптомы ишемической болезни сердца отсутствуют, а при коронарографии не выявляют значимых сужений коронарных артерий. Подобные псевдоинфарктные изменения связаны с обширными полями амилоидной инфильтрации, имитирующими рубцовые изменения в миокарде [1, 4]. Тем не менее в 6% случаев на аутопсии обнаруживают инфаркт миокарда, который развивается у больных с амилоидозом коронарных артерий, характерным для AL-типа [16]. Амилоидная кардиомиопатия часто сопровождается различными нарушениями ритма и проводимости, важным предрас-

A1–A4 – пациенты с амилоидной кардиомиопатией (низкие цифры ПД базальных сегментов ЛЖ, расположенных по периферии каждой «мишени»); B1, B2 – пациенты с гипертрофической кардиомиопатией; C1, C2 – пациенты с аортальным стенозом [24].



полагающим фактором которых является расширение предсердий. У 5–27% больных, в зависимости от варианта амилоидоза, развивается фибрилляция предсердий, реже диагностируются трепетание предсердий, желудочковая тахикардия, узловой ритм. Нарушения проводимости нередко представлены неполной блокадой передней ветви левой ножки пучка Гиса (20%), полной блокадой правой ножки (4–19%) или левой ножки (2–7%), атриовентрикулярной блокадой 1-й степени (18–33%) [17]. Нарушения проводимости чаще встречаются при наследственном ATTR-амилоидозе сердца [11].

Изменения структуры миокарда и внутрисердечной гемодинамики при амилоидозе сердца: методы выявления

Поражение сердца при амилоидозе – один из видов инфильтративных кардиомиопатий, при котором амилоид откладывается в интерстиции миокарда. Для AL-варианта характерно преобладание диффузной перичеллюлярной депозиции с поражением стенок артерий и артериол, в то время как ATTR-тип характеризуется преимущественно узловым отложением амилоида [18]. Расширение экстрацеллюлярного матрикса приводит к развитию концентрической псевдогипертрофии миокарда, при этом наибольшее количество амилоидных масс откладывается в области свободной стенки ЛЖ и МЖП, что выявляют при ЭхоКГ по симметричному концентрическому утолщению межпредсердной перегородки, стенок правого желудочка и ЛЖ [1]. Толщина стенок миокарда у больных ATTR-амилоидозом (особенно наследственного) достоверно больше, чем у пациентов с AL-амилоидозом [16], но прямой кардиотоксический эффект амилоидогенных свободных легких цепей иммуноглобулинов способствует более тяжелому поражению сердца при AL-амилоидозе и определяет худший прогноз [16, 19].

Новый взгляд на морфофункциональное состояние миокарда при амилоидозе появился благодаря внедрению в практику таких высокоинформативных режимов тканевой доплерометрии, как strain, strain rate и speckle tracking, которые в отечественной литературе принято обозначать терминами «деформация», «скорость деформации» и «отслеживание пятна» соответственно. Эти методы позволяют дифференцировать пассивное и активное дви-

жение каждого сегмента миокарда в трех различных направлениях: продольном, циркулярном и радиальном. Деформация миокарда (strain) представляет собой изменение длины миокардиального волокна относительно его исходной длины, рассчитывается в процентах и имеет отрицательное значение при укорочении и положительное при удлинении. Скорость деформации (strain rate) отражает скорость укорочения или утолщения миокардиальных волокон во времени (с-1) [20]. Использование методов strain и strain rate среди больных системным амилоидозом привело к неожиданным результатам. Несмотря на доминирование диастолической СН при амилоидной кардиопатии и довольно позднее снижение фракции выброса ЛЖ, самым ранним признаком вовлечения сердца оказалось снижение глобальной продольной деформации (ПД) ЛЖ [21]. Этот факт, по-видимому, можно объяснить преимущественно субэндокардиальным отложением амилоидных депозитов в дебюте заболевания с поражением продольных слоев кардиомиоцитов [22].

Не менее интересным наблюдением последних лет стало то, что инфильтрация миокарда желудочков по продольной оси происходит неравномерно во времени и пространстве с преобладанием повреждения в базальных отделах и относительной морфофункциональной сохранности вершины. Этот феномен, названный базально-апикальным градиентом повреждения, был впервые замечен в виде гипокинезов базальных сегментов при проведении двухмерной ЭхоКГ у пациентов с AL-амилоидозом и поражением сердца [23]. Позже при тканевой доплерометрии и МРТ было показано значительное снижение показателей ПД [24], радиальной и циркулярной [25] деформации базальных сегментов ЛЖ. Эти изменения были характерны для всех трех наиболее распространенных типов амилоидоза сердца (AL, ATTR наследственный и «дикий»). При сопоставлении данных тканевой доплерометрии с морфологическим исследованием миокарда пациентов, перенесших трансплантацию сердца, была показана прямая корреляция между объемом амилоидной инфильтрации и степенью снижения деформации того или иного сегмента, при этом наибольшая нагруженность амилоидными массами отмечалась в базальных отделах сердца [26].

Наиболее ярко и наглядно относительная сохранность верхушки сердца при амилоидозе продемонстрирована в

работах с использованием метода speckle tracking при ЭхоКГ [24, 27]. Этот современный режим тканевой доплерометрии основан на анализе пространственного смещения (tracking) в ходе сердечного цикла акустических маркеров миокарда (speckle). Каждый участок ткани миокарда кодируется индивидуальным оттенком серого цвета. При этом формируется уникальный «рисунок акустических пятен» (speckle pattern), характерный для конкретного участка миокарда, который может быть отслежен с помощью специализированного программного обеспечения в течение сердечного цикла [28]. В результате компьютерной обработки траектории движения получают цифровые значения, графики и диаграммы деформации и скорости деформации ЛЖ (глобальная деформация) и его сегментов (региональная деформация). При амилоидозе сердца на развернутой диаграмме 18 сегментов ЛЖ сохраненные апикальные отделы с высокими показателями деформации, расположенные в центральной части и окрашенные в красный цвет, формируют патогномоничное для амилоидоза изображение, именуемое cheery-on-top («вишня на вершине»); см. рисунок [29].

Для более точной оценки базально-апикального градиента с целью дифференциальной диагностики амилоидной кардиомиопатии среди пациентов с гипертрофией ЛЖ D.Phelan и соавт. предложили формулу RELAPS:

$$\text{Относительная апикальная ПД} = \frac{\text{среднее значение апикальной ПД}}{\text{среднее значение базальной ПД} + \text{среднее значение медиальной ПД}},$$

где абсолютная ПД (%) определена методом speckle tracking.

Для амилоидоза сердца характерно значение отношения 1 и более с чувствительностью 93% и специфичностью 82% [29].

Патофизиология базально-апикального градиента повреждения при амилоидозе сердца не вполне ясна. Тенденция к более быстрому и массивному накоплению амилоида в основании сердца может быть связана с большим механическим смещением кардиомиоцитов в этой области [26]. Предполагается, что более активному повреждению базальных сегментов способствует большее напряжение этого отдела ЛЖ, связанное с его геометрией – большим локальным радиусом и мощными турбулентными потоками выносящего тракта. Напряжение стенки ЛЖ делает ее более уязвимой и склонной к апоптозу и ремоделированию [30, 31].

Быстрое и прогрессирующее выпадение функциональной активности базальных сегментов миокарда вносит существенный вклад в раннее развитие диастолической дисфункции еще до формирования клинически значимой ригидности ЛЖ. Как известно, в ходе сердечного цикла сердце совершает целый ряд разнонаправленных движений, а именно продольное сокращение, ротацию, скручивание и раскручивание [32]. Основой вращательного движения полости ЛЖ является спиральная ориентация его мышечных волокон [33]. Так, в систолу верхушка движется против часовой стрелки, а основание ЛЖ – по часовой стрелке. Результатом такого разнонаправленного движения становится скручивание ЛЖ в систолу (по типу выжимания мокрой ткани руками) с изгнанием крови. Расслабление волокон миокарда в диастолу сопровождается раскручиванием ЛЖ с ротацией верхушки по часовой стрелке и всасыванием крови в раннюю диастолу [34]. Пик диастолического раскручивания в норме предшествует пику Е – ранней диастолической скорости наполнения, поэтому любое состояние, влияющее на скорость раскручивания, может существенно ослабить заполнение и уменьшить конечный диастолический и ударный объем ЛЖ [35]. При амилоид-

ной кардиопатии полномерное скручивание ЛЖ невозможно из-за отсутствия или значительного снижения вращения базальных отделов, несмотря на сохранность и даже гиперкинез верхушки [36, 37]. Запас аккумулируемой при скручивании энергии эластической отдачи, от которой зависит скорость раскручивания, снижен. Релаксация и раскручивание ЛЖ замедлены, максимальное их значение приходится на середину или конец диастолы [15, 34].

Помимо структурных изменений желудочков свой вклад в развитие диастолической дисфункции вносит амилоидная инфильтрация предсердий, приводящая к их сократительной дисфункции вплоть до асистолии. По мере прогрессирования диастолической дисфункции с развитием рестрикции ЛЖ развивается выраженная дилатация предсердий. Неоднородная восковая поверхность инфильтрированных амилоидом предсердий, кроме того, создает предпосылки для тромбообразования [15].

Важным методом выявления диастолической дисфункции при амилоидозе остается изучение параметров трансмитрального кровотока при стандартной ЭхоКГ, а также тканевой доплерометрии фиброзного кольца митрального клапана (ФКМК). Характерно наличие признаков рестриктивного типа диастолической дисфункции с укорочением времени децелерации Е-волны, снижением скоростей движения ФКМК в раннюю и позднюю стадию диастолы (e', a'), увеличением соотношения E/e', зачастую превышающего 15 [15, 38]. Резкое снижение трансмитральной А-волны вплоть до ее полного отсутствия и уменьшение скорости движения ФКМК в позднюю фазу диастолы (a') у пациентов с нормальным синусовым ритмом не только отражает повышение давления наполнения ЛЖ в связи с ригидностью инфильтрированного амилоидом миокарда, но и является прямым следствием сократительной дисфункции левого предсердия [15]. В исследовании, проведенном Е.А.Ждановой и соавт. на базе кафедры терапии и профболезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», было показано, что у пациентов с системным амилоидозом AL- и ATTR-типов увеличение толщины МЖП и ЗСЛЖ достоверно коррелировало со снижением поздней диастолической скорости движения ФКМК (a'). Эта связь не наблюдалась в группе больных с гипертонической болезнью и гипертрофией миокарда, что свидетельствует не только о большей ригидности ЛЖ при амилоидозе, но и о нарушенной сократимости инфильтрированного амилоидом левого предсердия, теряющего как резервуарную, так и насосную функцию [38].

Высокоинформативным методом оценки структурно-функционального состояния сердца, в том числе при амилоидозе, остается МРТ. Для диагностики амилоидной кардиопатии используется МРТ с отсроченным контрастированием гадолинием. Механизм исследования базируется на том, что хелаты гадолиния являются инертными внеклеточными контрастными агентами, которые не могут проникать через неповрежденную мембрану миоцитов. В неповрежденном миокарде миоциты плотно прилегают друг к другу таким образом, что основной объем (около 85%) составляет внутриклеточное пространство и объем возможного распределения контрастного препарата достаточно мал [39]. Амилоид расширяет интерстиций, что приводит к накоплению в нем гадолиния. Патогномоничным при этом считается позднее усиление сигнала в субэндокардиальной области, которое появляется спустя 5 мин после внутривенного введения гадолиния в дозе 0,1–0,2 ммоль/кг [40, 41]. Характерными также являются сложность в подавлении сигнала от миокарда и быстрое выведение контрастного препарата, требующее некоторого изменения стандартного протокола исследования [39]. Важно отметить, что при амилоидозе сердца описаны случаи субэпикардального накопления контраста в стенках обоих желудочков, реже отмечается трансмуральное контрастирование

[11]. При подтвержденном системном амилоидозе с нормальной толщиной стенок миокарда МРТ с гадолинием выявляет вовлечение сердца у 47% пациентов [42]. Ограничением метода считается невозможность его применения у пациентов с имплантированными кардиологическими электронными устройствами, а также при продвинутых стадиях хронической болезни почек (ХБП). В настоящее время активно изучается возможность использования при амилоидозе сердца новых методик МРТ, не требующих введения контрастного вещества, – T1, T2-картирование, определение фракции внеклеточного объема (ECV-картирование) [43–46]. Эти методы позволяют количественно оценить диффузные изменения структуры миокарда и могут быть в дальнейшем полезны для оценки прогноза и эффективности лечения амилоидоза сердца.

В последние годы возрождается интерес к использованию сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пирофосфатом и ^{99m}Tc -3,3-дифосфоно-1,2-пропанодикарбоновой кислотой (^{99m}Tc -DPD) у пациентов, имеющих эхокардиографические или МРТ-признаки, подозрительные в отношении амилоидной кардиопатии. Диффузное и интенсивное поглощение радиоизотопа миокардом, равное или большее по интенсивности, чем поглощение ребрами, выявляемое с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у этой категории пациентов, позволяет с высокой долей вероятности говорить об АТТР-амилоидозе [47]. В многоцентровом исследовании, посвященном изучению диагностической эффективности сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пирофосфатом у больных с транстиретиновым амилоидозом сердца, было показано, что коэффициент дифференциального накопления «сердце/контралатеральная зона» существенно выше при ТТТР-амилоидозе, чем при АЛ. При значении коэффициента дифференциального накопления более 1,5 положительная прогностическая ценность метода составила 97%, отрицательная прогностическая ценность – 78%, чувствительность – 87% и специфичность – 95% [47, 48].

Несмотря на позитивный результат сцинтиграфии ^{99m}Tc -DPD у абсолютного большинства пациентов с клинически значимым ТТТР-амилоидозом сердца, в некотором проценте случаев она может быть положительной у пациентов с продвинутой стадией АЛ-амилоидоза [49] и АроА1-амилоидоза [50, 51]. Кроме того, региональное накопление изотопа технеция наблюдается при недавно перенесенном инфаркте миокарда и некоторых других редких ситуациях, что требует взвешенного подхода к оценке полученных результатов [11].

Существенно полезным может быть использование сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -пирофосфатом и ^{99m}Tc -DPD среди пациентов с АТТР-амилоидозом, подтвержденным экстракардиальной биопсией, имеющих моноклональную гаммапатию неясного значения (около 25% больных). Резко положительный результат сцинтиграфии в данном случае подтверждает вовлечение сердца в рамках системного транстиретинового амилоидоза и позволяет избежать проведения эндомикардиальной биопсии [11, 52].

Помимо методов визуализации широкое применение в диагностике амилоидоза сердца, оценке СН и прогноза заболевания получили сердечные биомаркеры. Важным показателем диастолической дисфункции с нарушением внутрипредсердной гемодинамики является NT-proBNP, уровень которого возрастает при СН различной этиологии и коррелирует с выраженностью симптомов недостаточности кровообращения. При АЛ-амилоидозе плазменная концентрация NT-proBNP нередко непропорционально велика. Это связано с активным высвобождением этого биомаркера из кардиомиоцитов, сдавленных амилоидными массами [53], стимуляции легкими цепями экспрессии NT-proBNP через систему р38 MAPK [19] наряду с повышением конечного диастолического давления в ЛЖ. Уровень NT-proBNP 332 нг/л и выше является диагностиче-

ским критерием поражения сердца при системном АЛ-амилоидозе у больных, которым не проводилась биопсия миокарда [14]. Этот уровень справедлив для пациентов с сохранной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации – СКФ ≥ 60 мл/мин), поскольку концентрация натрийуретических пептидов зависит от почечного клиренса. При III–IV стадиях ХБП вовлечение сердца диагностируется при значении NT-proBNP ≥ 543 нг/л, при терминальной почечной недостаточности 2642 нг/л и более [54].

Высокоспецифичными и чувствительными биомаркерами миокардиального повреждения при АЛ-амилоидозе считаются тропонины I и T, при этом последний – более надежный предиктор выживаемости, чем тропонин I [55]. Повышенные уровни тропонинов при амилоидной кардиопатии могут отражать не только ишемическое повреждение миокарда в связи с частым вовлечением коронарного русла при АЛ-типе, но и являться результатом прямого кардиотоксического действия измененных свободных легких цепей иммуноглобулинов.

NT-proBNP и тропонины стали широко использоваться в оценке прогноза амилоидной кардиопатии благодаря разработанной в клинике Mayo системе стадирования АЛ-амилоидоза [56], которая в 2012 г. была обновлена. По результатам исследования с участием 810 пациентов наиболее точными независимыми факторами неблагоприятного прогноза оказались уровни NT-proBNP ≥ 1800 пг/мл, тропонина T $\geq 0,025$ нг/мл и абсолютная разница уровней причинной и невовлеченной свободной легкой цепи (к-λ или λ-к) 18 мг/дл и более, определяемых методом Freelite. Согласно пересмотренной прогностической системе пациенты относятся к стадиям I–IV в зависимости от наличия 0, 1, 2 или 3 указанных факторов риска соответственно. При I стадии АЛ-амилоидоза медиана общей выживаемости составляет 94,1 мес, II – 40,3 мес, III – 14 мес, IV – 5,8 мес [57]. Прогностическая ценность NT-proBNP у пациентов с терминальной почечной недостаточностью возрастает при использовании более высокого порогового значения – 4409 нг/л [54]. Необходимо еще раз подчеркнуть, что уровень натрийуретических пептидов зависит от СКФ и использование их в качестве прогностических маркеров должно проводиться аккуратно с учетом стадии ХБП и тесных кардиоренальных взаимосвязей.

NT-proBNP также является показателем эффективного лечения при АЛ-амилоидозе, так как его концентрация в случае терапевтического успеха резко снижается даже в отсутствие явной динамики при ЭхоКГ или МРТ [58]. Снижение уровня NT-proBNP более 30% или более 300 нг/л от исходного уровня считается показателем эффективной терапии у пациентов с АЛ-амилоидозом.

Лечение

В терапии амилоидоза сердца можно выделить две составляющие – патогенетическую антиамилоидную и симптоматическую терапию.

Патогенетическое вмешательство ставит своей задачей снижение количества белка-предшественника с целью прекращения роста амилоидных отложений и возможного их естественного уменьшения. Лечение, таким образом, зависит от варианта заболевания. При АЛ-амилоидозе, как и при миеломной болезни, снижение количества амилоидогенных легких цепей иммуноглобулинов достигается элиминацией патогенного клона плазматических клеток при помощи химиотерапии. Наибольший опыт лечения накоплен для мелфалана в сочетании с преднизолоном [59]. Терапию проводят 7-дневными курсами с интервалом 4–6 нед в течение 12–24 мес. Дозировка мелфалана составляет 0,15 мг/кг массы тела в сутки, преднизолона – 0,8 мг/кг массы тела в сутки. При снижении СКФ < 40 мл/мин дозу мелфалана уменьшают на 50%. Эта схема лечения характеризуется низким риском осложнений химиотерапии и может применяться у абсолютного большинства больных, даже при наличии тяжелых

висцеральных проявлений амилоидоза. Однако эффект этой терапии достигается только у 18–30% больных [9]. Первой линией терапии AL-амилоидоза в настоящее время является высокоэффективная схема на основе бортезомиба (бортезомиб 1,3 мг/м² в 1, 5, 8, 11-й дни, мелфалан 0,15 мг/кг с 1 по 4-й дни, дексаметазон 20 мг/сут в дни бортезомиба) ежемесячными курсами [60]. В качестве 2-й линии терапии и как противорецидивное лечение у больных с иммунохимической ремиссией обсуждаются схемы мелфалан/дексаметазон или леналидомид/талидомид [61, 62]. У больных с прогрессирующим течением системного амилоидоза, в особенности с тяжелым поражением сердца, невозможно применять агрессивные методы лечения с пересадкой аутологичных стволовых клеток (CD34+), которые предполагают введение высоких доз мелфалана (200 мг/м²) с развитием тяжелого агранулоцитоза [63].

Средством выбора лечения ATTR-амилоидоза до недавнего времени была трансплантация печени, поскольку таким образом ликвидируется источник синтеза амилоидогенного предшественника. Трансплантация печени существенно задерживает прогрессирование амилоидоза, в первую очередь нервной системы [64]. В то же время накопленные амилоидные депозиты в тканях, особенно в сердце, адсорбируют и нормальный транстиретин и тем самым способствуют дальнейшему прогрессированию заболевания [65]. Поэтому современные схемы лечения ATTR-амилоидоза с помощью фармакологических препаратов ставят своей задачей стабилизацию тетрамеров транстиретина с целью нивелирования его амилоидогенности. Это достигается введением молекул, похожих по структуре на тироксин и по этой причине способных через сайты связывания тироксина объединять мономеры транстиретина в тетрамеры, не способные к амилоидогенезу [12]. Среди таких препаратов обсуждаются дифлунизал [66] и тафамидис [67]. Однако первый, будучи нестероидным анальгетиком, обладает выраженной токсичностью при постоянном приеме, что ограничивает его применение. Высокую эффективность и безопасность показал тафамидис (Виндакель), который назначают в дозировке 20 мг/сут. Длительное лечение препаратом показывает значительное улучшение неврологического статуса пациентов. В настоящее время оценивается его эффективность в отношении кардиопатии. Препарат зарегистрирован в России и является на сегодняшний день единственным доступным к применению [12].

Кроме основных терапевтических режимов лечение амилоидоза должно включать симптоматические методы, направленные на уменьшение выраженности застойной СН, аритмии, отека, синдрома, коррекцию артериальной гипотензии. Существенные ограничения в выборе средств для симптоматической терапии связаны с тем, что многие кардиологические препараты способны накапливаться в составе амилоидных депозитов и давать периодическое возрастание концентрации препаратов до токсических уровней [1]. У больных амилоидозом сердца противопоказаны сердечные гликозиды, антагонисты кальциевых каналов, в ограниченных дозах могут применяться β-адреноблокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Подбор достаточной дозы диуретиков лимитирован ортостатической гипотензией. Некоторую помощь в этой ситуации может оказать дополнительный прием α-адреномиметика мидодрина. При фибрилляции предсердий возможно лечение амиодароном, который применяют также при неустойчивой желудочковой тахикардии [15]. Всем пациентам с амилоидозом сердца показано лечение пероральными антикоагулянтами в связи с высоким риском внутрисердечного тромбообразования [15, 68].

Данные по применению при амилоидозе сердца кардиологических имплантируемых электронных устройств весьма ограничены [69]. Показания к их установке в настоящее время не отличаются от общепринятых руководств по

лечению неамилоидных больных [70]. В случае имплантации кардиостимулятора у пациента с амилоидозом проведение бивентрикулярной стимуляции является предпочтительным, поскольку позволяет избежать диссинхронии ригидного ЛЖ и декомпенсации сердечной деятельности, индуцированных правожелудочковой стимуляцией [71].

Трансплантация сердца при системном амилоидозе потенциально возможна, но применение ее сильно ограничено мультиорганным поражением и возрастом больных. Результаты трансплантации сердца при AL-амилоидозе могут быть сходными с таковыми у неамилоидных пациентов в случае, если за пересадкой сердца последует успешная аутологичная трансплантация стволовых клеток [72]. Последнее условие диктует строгий отбор кандидатов на трансплантацию: возраст менее 60 лет, изолированный амилоидоз сердца III стадии Мэйо, III или IV класс хронической сердечной недостаточности по NYHA при адекватной диуретической терапии, сохранная функция почек/печени, низкий уровень плазматического костного мозга, отсутствие существенной вегетативной нейропатии [72]. Число пациентов, соответствующих этим критериям, ничтожно мало. Возраст большинства больных с ATTR-амилоидозом не позволяет рассматривать у них этот вид лечения. Более молодые пациенты с ненаследственным транстиретиновым амилоидозом без экстракардиальных поражений, которым была проведена трансплантация сердца в Национальном центре по изучению амилоидоза в Лондоне, прожили после операции 10 и 20 лет [72]. Комбинированная трансплантация сердца и печени при наследственном типе ATTR-амилоидоза была проведена лишь в нескольких десятках случаев в мире [73, 74].

Заключение

В проблеме системного амилоидоза и амилоидоза сердца в том числе за последние десятилетия произошли существенные изменения. Создана новая классификация амилоидоза, значительно расширились возможности раннего выявления моноклональных гаммапатий, предшествующих развитию AL-амилоидоза. Внедрены методы молекулярно-генетического исследования семейных форм амилоидоза. Современные знания о молекулярных основах патогенеза заболевания позволили предложить новые методы лечения, что коренным образом поменяло традиционное мнение об амилоидозе как абсолютно фатальном заболевании, не поддающемся лечению.

Среди методов диагностики амилоидоза сердца важное значение приобрели современные способы визуализации, в том числе высокоинформативные и доступные режимы тканевой доплерометрии strain, strain rate и speckle tracking, а также различные варианты МРТ. Важным методом раннего выявления ATTR-амилоидоза сердца является сцинтиграфия миокарда.

В оценке прогноза амилоидной кардиопатии и мониторинге лечения принципиальное значение имеет исследование сывороточного уровня NT-proBNP и тропонинов, мониторинг свободных легких цепей количественным методом Freelite.

Литература/References

1. Козловская Л.В., Рамеев В.В. AA- и AL-амилоидоз. Нефрология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.М.Шилова, А.В.Смирнова, Н.Л.Козловской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016: 299–319. / Kozlovskaya L.V., Rameev V.V. AA- and AL-amyloidosis. Nephrologia. Clinical recommendations. Pod red. E.M.Shilova, A.V.Smirnova, N.L.Kozlovskoi. M.: GEOTAR-Media, 2016: 299–319. [in Russian]
2. Sipe J, Benson M, Buxbaum J et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. Amyloid 2016; 23 (4): 209–13.
3. Steiner I. The prevalence of isolated atrial amyloid. J Pathol 1987; 153 (4): 395–8.
4. Жданова Е.А., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Амилоидоз сердца: клиника, лечение, прогноз. Фарматека. 2012; 9: 10–6. / Zhdanova E.A., Rameev V.V., Moiseev S.V. et al. Amyloidosis of the heart: clinical, treatment, prognosis. Farmateka. 2012; 9: 10–6. [in Russian]

5. Kyle RA, Linos A, Beard CM et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood* 1992; 79: 1817–22.
6. Pinney JH, Smith CJ, Taube JB et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol* 2013; 161: 525–32.
7. Hemminki K, Li X, Försti A et al. Incidence and survival in nonhereditary amyloidosis in Sweden. *BMC Public Health* 2012; 12: 974.
8. Hemminki K, Li X, Försti A et al. Incidence of hereditary amyloidosis and autoimmune-inflammatory diseases in Sweden: endemic and imported diseases. *BMC Med Genet* 2013; 14: 88.
9. Рамеев В.В., Козловская Л.В. Амилоидоз: современные методы диагностики и лечения. Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. Спецвып.: Актуальные вопросы нефрологии. 2012; с. 6–15. / Rameev V.V., Kozlovskaya L.V. Amiloidoz: sovremennyye metody diagnostiki i lecheniya. Effektivnaya farmakoterapiya. Urologiya i nefrologiya. Spetsvyyp.: Aktual'nye voprosy nefrologii. 2012; s. 6–15. [in Russian]
10. Kyle R, Gertz M. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995; 32 (1): 45–59.
11. Patel KS, Hawkins PN. Cardiac amyloidosis: where are we today? *J Intern Med* 2015; 278 (2): 126–44.
12. Рамеев В.В. Современные методы диагностики и лечения транстиретинового наследственного амилоидоза. *Manage pain*. 2018; 1: 20–4. / Rameev V.V. Sovremennyye metody diagnostiki i lecheniya transtiretinovogo nasledstvennogo amiloidoza. *Manage pain*. 2018; 1: 20–4. [in Russian]
13. Зиновьева О.Е., Сафиулина Э.И. Транстиретиновая амилоидная полинейропатия: патогенез, клинические особенности, перспективы лечения. *Manage pain*. 2017; 4: 12–5. / Zinov'eva O.E., Safiulina E.I. Transtiretinovaya amiloidnaya polineuropatiya: patogenez, klinicheskie osobennosti, perspektivy lecheniya. *Manage pain*. 2017; 4: 12–5. [in Russian]
14. Gertz MA, Merlini G. Definition of organ involvement and response to treatment in AL amyloidosis: an updated consensus opinion. *Amyloid* 2010; 17 (Suppl. 1): 48–9.
15. Falk R, Alexander K, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68 (12): 1323–41.
16. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation* 2009; 120: 1203–12.
17. Dubrey SW, Cha K, Anderson J et al. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. *CJM* 1998; 91: 141–57.
18. Larsen BT, Mereuta OM, Dasari S et al. Correlation of histomorphological pattern of cardiac amyloid deposition with amyloid type: a histological and proteomic analysis of 108 cases. *Histopathology* 2016; 68: 648–56.
19. Shi J, Guan J, Jiang B et al. Amyloidogenic light chains induce cardiomyocyte contractile dysfunction and apoptosis via a noncanonical p38 MAPK pathway. *PNAS* 2010; 107: 4188–93.
20. Алехин М.Н. Тканевой доплер в клинической эхокардиографии. М., 2006. / Alekhin M.N. Tkanevoi doppler v klinicheskoy ekhokardiografii. M., 2006. [in Russian]
21. Koyama J, Ray-Sequin PA, Falk RH. Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis. *Circulation* 2003; 107: 2446–52.
22. Bellavia D, Pellikka PA, Abraham TP et al. Evidence of impaired left ventricular systolic function by Doppler myocardial imaging in patients with systemic amyloidosis and no evidence of cardiac involvement by standard twodimensional and Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1039–45.
23. Belkin RN, Kupersmith AC, Khaliq O et al. A novel two-dimensional echocardiographic finding in cardiac amyloidosis. *Echocardiography* 2010; 27: 1171–6.
24. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart* 2012; 98: 1442–8.
25. Pandey T, Alapati S, Wadhwa V et al. Evaluation of myocardial strain in patients with amyloidosis using cardiac magnetic resonance feature tracking. *Curr Probl Diagn Radiol* 2017; 46: 288–94.
26. Ternacle J, Bodez D, Guellich A et al. Causes and consequences of longitudinal LV dysfunction assessed by 2D strain echocardiography in cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; 9: 126–38.
27. Liu D, Hu K, Nordbeck P et al. Longitudinal strain bull's eye plot patterns in patients with cardiomyopathy and concentric left ventricular hypertrophy. *Eur J Med Res. BioMed Central* 2016; 21: 21.
28. Никифоров В.С., Никищенко Ю.В. Современные возможности speckle tracking эхокардиографии в клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13 (2): 248–55. / Nikiforov V.S., Nikishchenkova Yu.V. Sovremennyye vozmozhnosti speckle tracking ekhokardiografii v klinicheskoy praktike. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2017; 13 (2): 248–55. [in Russian]
29. Phelan D, Thavendiranathan P, Popovic Z et al. Application of a parametric display of two-dimensional speckle-tracking longitudinal strain to improve the etiologic diagnosis of mild to moderate left ventricular hypertrophy. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27: 888–95.
30. Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* 1975; 56: 56–64.
31. Jiang L, Huang Y, Hunyor S, dos Remedios CG. Cardiomyocyte apoptosis is associated with increased wall stress in chronic failing left ventricle. *Eur Heart J* 2003; 24: 742–51.
32. Buchalter MB, Weiss JL, Rogers WJ et al. Noninvasive quantification of left ventricular rotation deformation in normal human using magnetic resonance imaging myocardial tagging. *Circulation* 1990; 81: 1236–44.
33. Torrent-Guasp F. Structure and function of the heart. *Rev Esp Cardio* 1998; 51: 91–102.
34. Sengupta PP, Tajik AJ, Chandrasekaran K et al. Twist mechanics of the left ventricle: principles and application. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008; 1: 366–76.
35. Павлюкова Е.Н., Кужель Д.А., Матюшин Г.В. и др. Ротация, скручивание и раскручивание левого желудочка: физиологическая роль и значение в клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015; 11 (1): 68–78. / Pavliukova E.N., Kuzhel' D.A., Matiushin G.V. i dr. Rotatsiya, skruchiwanie i raskruchiwanie levogo zheludochka: fiziologicheskaya rol' i znachenie v klinicheskoy praktike. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2015; 11 (1): 68–78. [in Russian]
36. Nucifora G, Muser D, Morocutti G et al. Disease-specific differences of left ventricular rotational mechanics between cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014; 307 (5): H680–8.
37. Nemes A, Földes D., Domsik P et al. Different patterns of left ventricular rotational mechanics in cardiac amyloidosis – results from the three-dimensional speckle-tracking echocardiographic MAGYAR-Path Study. *Quant Imaging Med Surg* 2015; 5 (6): 853–7.
38. Жданова Е.А. Клинические особенности, критерии диагностики и оценки прогноза поражения сердца у больных системным амилоидозом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. <https://dlib.rsl.ru/viewer/01005545051#?page=1> / Zhdanova E.A. Klinicheskie osobennosti, kriterii diagnostiki i otsenki prognoza porazheniya serdtsa u bol'nykh sistemnym amiloidozom. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2014. <https://dlib.rsl.ru/viewer/01005545051#?page=1> [in Russian]
39. Синицын В.Е., Мершина Е.А., Ларина О.М. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике кардиомиопатий. Клин. и эксперимент. хирургия. Журн. им. акад. Б.В.Петровского. 2014; 1: 54–63. / Sinitsyn V.E., Mershin E.A., Larina O.M. Vozmozhnosti magnitno-rezonansnoi tomografii v diagnostike kardiomiopatii. Klin. i eksperiment. khirurgiya. Zhurn. im. akad. B.V.Petrovskogo. 2014; 1: 54–63. [in Russian]
40. Falk R, Quarta C, Dorbala S. How to Image Cardiac Amyloidosis: A Focused Practical Review. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7 (3): 552–62.
41. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2005; 111: 186–93.
42. Syed IS, Glockner JF, Feng D et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 155–64.
43. Roller FC, Harth S, Schneider C et al. T1, T2 Mapping and Extracellular Volume Fraction (ECV): Application, Value and Further Perspectives in Myocardial Inflammation and Cardiomyopathies. *RoFo* 2015; 187: 760–70.
44. Karamitsos TD, Piechnik SK, Bannypersad SM et al. Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 488–97.
45. Fontana M, Bannypersad SM, Treibel TA et al. Native T1 mapping in transthyretin amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 157–65.
46. Bannypersad SM, Sado DM, Flett AS et al. Quantification of myocardial extracellular volume fraction in systemic AL amyloidosis: an equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 34–9.
47. Bokhari S, Castano A, Pozniakoff T et al. 99mTc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light chain cardiac amyloidosis from the transthyretin in related familial and senile cardiac amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6 (2): 195–201.
48. Castano A, Grogan M, Johnson GB et al. Multicenter experience of technetium pyrophosphate scanning for diagnosing TTR cardiac amyloid: a revival in nuclear cardiology. *J Card Failure* 2015; 21 (8): 85.
49. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL et al. Usefulness and limitations of 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in the aetiological diagnosis of amyloidotic cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 470–8.
50. Quarta CC, Obici L, Guidalotti PL et al. High 99mTc-DPD myocardial uptake in a patient with apolipoprotein AI-related amyloidotic cardiomyopathy. *Amyloid* 2013; 20: 48–51.
51. Hutt DF, Quigley AM, Page J et al. Utility and limitations of 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in systemic amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; 15: 1289–98.
52. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH et al. Non-biopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016; 133: 2404–12.
53. Takemura G, Takatsu Y, Doyama K et al. Expression of atrial and brain natriuretic peptides and their genes in hearts of patients with cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 754–65.
54. Palladini G, Foli A, Milani P et al. Best use of cardiac biomarkers in patients with AL amyloidosis and renal failure. *Am J Hematol* 2012; 87: 465–71.

55. Dispenzieri A, Kyle RA, Gertz MA et al. Survival in patients with primary systemic amyloidosis and raised serum cardiac troponins. *Lancet* 2003; 361: 1787–9.
56. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3751–7.
57. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol* 2012; 30: 989–95.
58. Palladini G, Russo P, Nuvolone M et al. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remissions in AL amyloidosis. *Blood* 2007; 110: 787–8.
59. Skinner M, Anderson J, Simms R et al. Treatment of 100 patients with primary amyloidosis: a randomized trial of melphalan, prednisone, and colchicine versus colchicine only. *Am J Med* 1996; 100 (3): 290–8.
60. Jaccard A, Moreau P, Leblond V et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 357 (11): 1083–93.
61. Reece DE, Hegenbart U, Sanchirawala V et al. Efficacy and safety of once-weekly and twice-weekly bortezomib in patients with relapsed systemic AL amyloidosis: results of a phase 1/2 study. *Blood* 2011; 118 (4): 865–73.
62. Gertz MA, Buadi FK, Hayman SR. Treatment of immunoglobulin light chain (primary or AL) amyloidosis. *Oncol* 2011; 25 (7): 620–6.
63. Comenzo RL, Vosburgh E, Simms RW et al. Dose-intensive melphalan with blood stem cell support for the treatment of AL amyloidosis: one-year follow-up in five patients. *Blood* 1996; 88 (7): 2801–6.
64. Holmgren G, Steen L, Ekstedt J et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). *Clin Genet* 1991; 40: 242–6.
65. Liepnieks JJ, Benson MD. Progression of cardiac amyloid deposition in hereditary transthyretin amyloidosis patients after liver transplantation. *Amyloid* 2007; 14 (4): 277–82.
66. Sekijima Y, Dendle MA, Kelly JW. Orally administered diflunisal stabilizes transthyretin against dissociation required for amyloidogenesis. *Amyloid* 2006; 13 (4): 236–49.
67. Maurer M, Schwartz J, Gundapaneni B. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379: 1007–16.
68. Feng D, Edwards WD, Oh JK et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation* 2007; 116: 2420–6.
69. Russo AM, Stainback RF, Bailey SR et al. ACCF/HRS/AHA/ASE/HFSA/SCAI/SCCT/SCMR 2013 appropriate use criteria for implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1318–68.
70. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2015; 36: 2793–867.
71. Bellavia D, Pellikka PA, Abraham TP et al. Hypersynchronisation by tissue velocity imaging in patients with cardiac amyloidosis. *Heart* 2009; 95: 234–40.
72. Bannypersad et al. Cardiac Amyloidosis: A Review. *J Am Heart Assoc* 2012; 1.
73. Barreiros A, Post F, Hoppe-Lotichius M et al. Liver transplantation and combined liver-heart transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy: a single-center experience. *Liver Transpl* 2010; 16: 314–23.
74. Hamour IM, Lachmann HJ, Goodman HJ et al. Heart transplantation for homozygous familial transthyretin (TTR) V122I cardiac amyloidosis. *Am J Transplant* 2008; 8: 1056–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рамеева Анна Сергеевна – аспирант каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: anna.rameeva@yandex.ru

Рамеев Вилан Вилевич – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: vvrameev@mail.ru

Моисеев Сергей Валентинович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», проф. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В.Ломоносова». E-mail: clinpharm@mtu-net.ru

Тао Павел Полович – аспирант каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: pavel.tao@mail.ru

Козловская Лидия Владимировна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Тревожно-депрессивные расстройства в кардиологической практике: возможности применения D,L-Гопантенновой кислоты

О.Д.Остроумова[✉], И.В.Голобородова, В.М.Фомина, О.В.Бондарец

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

[✉]ostroumova.olga@mail.ru

В данной статье рассмотрена одна из наиболее актуальных проблем современной медицины – сочетание тревожно-депрессивных состояний и когнитивных нарушений с сердечно-сосудистыми заболеваниями. На основании данных современных клинических исследований представлены особенности их взаимодействия, показана тесная двунаправленная связь психоневрологических и кардиологических патологий. Обсуждаются вопросы терапии сочетанных патологий, освещены возможности и преимущества использования D,L-Гопантенновой кислоты в структуре комплексной терапии данной коморбидности.

Ключевые слова: тревога, депрессия, когнитивные нарушения, артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, Пантогам актив, D,L-Гопантенновая кислота, рац-Гопантенновая кислота.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Голобородова И.В., Фомина В.М., Бондарец О.В. Тревожно-депрессивные расстройства в кардиологической практике: возможности применения D,L-Гопантенновой кислоты. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 23–29. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000032

Journal Article

Anxiety and depressive disorders in cardiology practice. Possibilities of using D,L-Hopantenic acid

O.D.Ostroumova[✉], I.V.Goloborodova, V.M.Fomina, O.V.Bondarets

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

[✉]ostroumova.olga@mail.ru

Abstract

The article addresses the one of the most urgent problems of the medicine – the combination of anxiety-depressive disorders and cognitive impairment with cardiovascular diseases. Based on the data from modern clinical studies, the features of the interaction of associated diseases are presented, a close bidirectional relationship between neuropsychiatric and cardiac pathologies are demonstrated. We touched upon the treatment of combined pathologies, presenting the possibilities and advantages of using D,L-Hopantenic acid in the structure of the complex therapy of this comorbid pathology.

Key words: anxiety, depression, cognitive impairment, arterial hypertension, atrial fibrillation, coronary artery disease, chronic heart failure, Pantogam aktiv, D,L-Hopantenic acid, rac-Hopantenic acid.

For citation: Ostroumova O.D., Goloborodova I.V., Fomina V.M., Bondarets O.V. Anxiety and depressive disorders in cardiology practice. Possibilities of using D,L-Hopantenic acid. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 23–29. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000032

Проблема тревожных и депрессивных расстройств является одной из наиболее актуальных в современной общемедицинской практике. Клиницисты различных специальностей демонстрируют все большую озабоченность как темпами распространения этих состояний среди населения, так и их частым сочетанием, а также негативным влиянием на многие соматические заболевания. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2015 г. распространенность депрессии в общемировой популяции составила 322 млн (4,4%) человек, а доля мирового населения с тревожными расстройствами была равна 264 млн (3,6%) [1]. Как тревожные, так и депрессивные расстройства встречаются во всех возрастных группах и социальных слоях, при этом заболеваемость у женщин в 2,5 раза выше, чем у мужчин [2]. С возрастом встречаемость депрессии растет, достигая наибольшего распространения в возрастной группе 55–74 года. «Активное наступательное движение» этих состояний отражают цифры роста заболеваемости за период с 2005 по 2015 г.: за указанный период было отмечено 18,4% увеличение общего числа лиц с депрессией и 14,9% – с тревожными расстройствами [1].

Тревожные и депрессивные состояния, обладая общностью некоторых патогенетических механизмов, обуславливающих их тесную взаимосвязь, а также схо-

жестью клинических проявлений, зачастую объединяют понятием «тревожно-депрессивные расстройства» (ТДР) [2, 3]. Развитие ТДР оказывает значительное негативное влияние на качество жизни человека, способствуя развитию физической, психической и социальной дезадаптации с ограничением профессиональной активности и инвалидизацией. Так, по данным ВОЗ, в 2015 г. ТДР стало причиной инвалидизации 50 млн человек [1]. А неутешительный прогноз экспертов ВОЗ заключается в том, что при сохранении современных тенденций распространения заболевания к 2020 г. ТДР будет на втором месте после ишемической болезни сердца (ИБС) по числу лет, потерянных из-за инвалидности [1].

Известно, что тревожные и депрессивные расстройства коморбидны многим соматическим заболеваниям. Так, в российском исследовании КОМПАС (Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в практике врачей общесоматического профиля), охватившем 35 городов Российской Федерации и 10 541 пациента терапевтического профиля, почти у 1/2 из них были выявлены признаки ТДР. Особенностью становления коморбидности ТДР и соматических заболеваний является то, что не всегда достаточно четко можно определить причинно-следственную связь между ними. Известно, что соматические заболевания могут стать и становятся предрасполагающим фак-

тором, определяющим развитие ТДР, посредством реализации ряда биологических и психосоциальных механизмов (нарушение нейрорхимических путей и структур, модулирующих аффект, действие провоспалительных цитокинов и другие иммунологические сдвиги, нарушение нейротрансмиттерной передачи, эндокринные нарушения, генетический фактор, влияние соматического заболевания на психику) [4]. С другой стороны, само психическое расстройство способно стать предрасполагающим фактором к развитию соматического заболевания. Еще одним вариантом коморбидности является «содружественное» развитие соматического заболевания и ТДР посредством общих средовых и генетических факторов развития. И, наконец, иногда эти расстройства развиваются вне зависимости друг от друга. Однако независимо от варианта сосуществования коморбидное соматическое заболевание и ТДР неизбежно взаимодействуют, усугубляя течение друг друга. К настоящему времени накоплено достаточно доказательств того, что ТДР утяжеляет проявления соматического заболевания, ухудшая состояние больных (известно, что лишь 10% из них остаются в относительно удовлетворительном состоянии) и негативно влияя на прогноз [4]. Пациенты с ТДР имеют большую частоту повторных госпитализаций и повышенный риск развития осложнений соматического заболевания. Развитие ТДР способствует снижению приверженности больных лечению вследствие нарушения регулярности приема лекарственных средств и несоблюдения рекомендаций лечащего врача, что в конечном счете приводит к серьезным проблемам в проведении реабилитации и вторичной профилактики соматического заболевания. При этом затраты на лечение таких больных, как правило, увеличиваются в 2–3 раза [2].

Тревожные и депрессивные расстройства являются одними из наиболее часто встречаемых психических расстройств у лиц с сердечно-сосудистой патологией. Частота их диагностики у пациентов кардиологического профиля колеблется в достаточно широких пределах и составляет от 18 до 60% [5–9]. Так, K.Freedland и соавт. [10], обследовав 682 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и ИБС, установили, что у 20% из них присутствуют признаки депрессивного расстройства. А K.Easton и соавт. [11] обнаружили, что у 55,5% пациентов с ХСН есть признаки клинически значимого тревожного расстройства (95% доверительный интервал – ДИ 48,08–62,83%). Данные российских эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что различные тревожные и депрессивные состояния встречаются у 52% больных с артериальной гипертензией (АГ), причем клинически значимые симптомы тревоги обнаруживаются у 33% из них, а выраженные депрессивные состояния – у 28 [12, 13]. Клинические исследования последних лет позволяют утверждать, что ТДР является независимым фактором риска возникновения АГ [14]. А результатом анализа отчетов Medline (1966–2002 гг.) и PsycINFO (1967–2002 гг.), которые касаются роли депрессивного расстройства в развитии ИБС, выполненным L.Wulsin [15], стала характеристика его как одного из ведущих факторов риска ИБС (относительный риск – ОР 2,69; 95% ДИ 1,63–4,43; $p < 0,001$).

Особое внимание исследователей, изучающих инициальное влияние ТДР на развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), уделяется модифицирующему влиянию психических расстройств на основные факторы риска ССЗ. Так, известно, что среди людей с тревожными и депрессивными состояниями более распространены курение [16], малоподвижный образ жизни [17], ожирение, гиперхолестеринемия [18], для них характерен более высокий риск развития сахарного диабета [19]. В то же время все чаще появляются результаты исследований, свидетельствующих о первых эпизодах ТДР, развивающихся после возникновения ССЗ. Сложное междисциплинарное взаи-

модействие (как прямое патофизиологическое влияние, так и непрямой – поведенческий – эффект [3]) приводит к прогрессированию ССЗ, увеличению риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, смертности от ССЗ, общей смертности, а также снижению комплаенса пациентов с ССЗ назначенной терапии.

Так, в исследовании C.Lauzon и соавт. в течение 2 мес осуществлялось наблюдение за 550 пациентами, перенесшими инфаркт миокарда (ИМ). Было установлено, что пациенты с развившимся ТДР имели больший совокупный уровень коронарных осложнений, включающий рецидивирующую ишемию миокарда, повторные госпитализации вследствие стенокардии, ИМ, ХСН или нарушения ритма (ОР 1,4, 95% ДИ 1,05–1,86). При этом после года наблюдений среди пациентов с ТДР смертельных случаев было больше (16%), чем среди пациентов без ТДР (8%) [20].

Результаты метаанализа, опубликованного в 2004 г., в котором изучали течение постинфарктного периода (средний период наблюдения составил 13,7 мес) у 6367 пациентов, свидетельствуют о том, что развитие ТДР в постинфарктном периоде ассоциировалось с повышенным риском повторных сердечно-сосудистых событий (1,95, 95% ДИ, 1,33–2,85; $p = 0,006$), а также с высоким риском сердечно-сосудистой (2,59, 95% ДИ 1,77–3,77; $p \leq 0,0001$) и общей смертности (2,38, 95% ДИ 1,76–3,22; $p \leq 0,0001$) [21]. Результаты другого исследования, в котором участвовали пациенты после ИМ, а период наблюдения составил 18 мес, также подтверждают наличие более высокого риска смерти от сердечно-сосудистых причин у лиц с ТДР (2,61, 95% ДИ 1,53–4,47) по сравнению с пациентами без ТДР [22]. Исследование, выполненное K.Ladwig и соавт., показало, что развитие ТДР в постинфарктном периоде сочетается с высоким риском неполного восстановления (3,12, 95% ДИ 1,58–6,16), возобновления/сохранения вредных привычек – курения (2,63, 95% ДИ 1,23–5,60) и снижения качества жизни пациентов [23]. E.Soderman и соавт. рассмотрели ТДР как фактор, влияющий на срок возобновления трудовой деятельности у лиц, перенесших ИМ, выявив увеличение сроков возобновления профессиональной деятельности как на полный (отношение шансов – ОШ 9,3, ДИ 3,15–28,21), так и на сокращенный рабочий день (ОШ 5,44, ДИ 1,60–18,53) [24]. Кроме того, у лиц с ССЗ и ТДР чаще отмечались случаи несоблюдения режима терапии (ОШ 3,03, 95% ДИ 1,96–4,89) [25] и реабилитации [26]. К тому же пациенты с ССЗ и ТДР требуют гораздо больше затрат на лечение и реабилитацию. Так, расходы на лечение больных с ИБС и ТДР в течение 5 лет были выше на 15–53% по сравнению с терапией лиц без ТДР [27]. А затраты на лечение и реабилитацию пациентов с ТДР, перенесших ИМ, в течение года были на 41% выше, чем для пациентов без тревожных и депрессивных состояний [28].

Развитие тревожно-депрессивных нарушений тесно ассоциировано с развитием приступов фибрилляции предсердий (ФП), возрастанием частоты приступов и их тяжести, а также ростом сердечно-сосудистой (в том числе аритмической) и общей смертности. Так, результаты Фремингемского исследования (The Framingham Offspring Study) позволили сделать вывод о том, что психоэмоциональное напряжение и тревожные расстройства являются независимыми предикторами, увеличивающими риск развития ФП (ОР 1,24, 95% ДИ 1,04–1,48), ИБС (ОР 1,25, 95% ДИ 1,05–1,49) и общей смертности (ОР 1,23, 95% ДИ 1,06–1,42) у мужчин. В исследовании H.Lange и C.Herrmann-Lingen [29] было выявлено, что у лиц с персистирующей формой ФП после успешного восстановления синусового ритма депрессия ассоциировалась с повышением риска рецидива ФП (ОШ 8,6, 95% ДИ 1,7–44,0; $p = 0,004$), что позволило авторам квалифицировать депрессивное расстройство как один из основных факторов риска рецидива ФП. А результатом исследования N.Frasure-Smith и соавт. [30], в кото-

ром наблюдали пациентов с депрессией, ФП и ХСН в течение 3 лет, стал вывод о том, что наличие депрессии было ассоциировано с ростом риска аритмической смерти на 69% (ОР 1,69, 95% ДИ 1,13–2,53; $p=0,01$), сердечно-сосудистой смерти – на 57% (ОР 1,57, 95% ДИ 1,20–2,07; $p=0,001$) и общей смертности – на 38% (ОР 1,38, 95% ДИ 1,07–1,77; $p=0,01$). В свою очередь, появление психоэмоциональных нарушений может быть вызвано самой ФП. Так, исследование A.von Eisenhart Rothe и соавт. [31] показало, что ФП была тесно ассоциирована с тревожно-депрессивными состояниями, причем психоэмоциональные нарушения регистрировали у лиц с перманентной формой ФП на 89% чаще, чем у лиц с персистирующей формой ФП.

Другой важной медико-социальной проблемой являются коморбидные ССЗ когнитивные нарушения (КН). Частое сочетание ССЗ и КН обусловлено тем, что сами ССЗ являются одним из важнейших факторов риска развития последних. Известно, что наиболее частой причиной легких и умеренных когнитивных расстройств является дисциркуляторная энцефалопатия, а ведущим повреждающим фактором – АГ. Частая распространенность среди больных ССЗ, четкая зависимость первой от возраста (наибольшая встречаемость КН в старших возрастных группах – 65–84 года), высокие показатели инвалидизации и смертности, а также способность даже легких и умеренных когнитивных расстройств существенно снижать качество жизни пациентов с ССЗ всех возрастных групп способствуют все большей актуализации данной проблемы. И особое внимание клиницистов уделяется выявлению именно легких и умеренных КН, так как коррекция на этой стадии может быть весьма эффективной. К тому же данные стадии КН сопровождаются серьезным психоэмоциональным напряжением, способным сыграть усугубляющую роль в течении коморбидных КН и ССЗ [32].

Результаты большинства исследований, посвященных изучению проблемы сочетания АГ и КН, свидетельствуют о тесной ассоциации данных нозологий у лиц пожилого и старческого возраста. Так, на основании 15-летнего наблюдения за пациентами старше 70 лет I.Skoog и соавт. [33] пришли к выводу, что исходно повышенное артериальное давление – АД (180/100 мм рт. ст. и выше) статистически значимо ассоциировано с риском развития деменции. А результаты исследования NHANES (the Third National Health and Nutrition Examination Survey) [34] свидетельствуют о том, что пациенты в возрасте 70 лет и старше с АГ или повышенным АД (систолическим АД ≥ 140 мм рт. ст. или диастолическим АД ≥ 90 мм рт. ст.) имеют более низкий интегральный показатель когнитивных функций.

Ряд исследований был посвящен изучению связи между уровнем АД в пожилом и старческом возрасте и когнитивными функциями, оцениваемыми через несколько лет. Так, результаты одного из них, проведенного в нашей стране, свидетельствуют о снижении слухоречевой памяти, концентрации внимания, скорости выполнения нейропсихологических тестов, речевой продукции, пространственной ориентации у больных среднего и пожилого возраста (средний возраст – $58,4 \pm 7,8$ года), длительно страдающих АГ [35]. Однако АГ является фактором риска развития КН и у более молодых пациентов. Во многих исследованиях изучалась и была выявлена взаимосвязь между повышенным уровнем АД в среднем возрасте и состоянием когнитивных функций в пожилом и старческом возрасте. Так, исследование Honolulu-Asia Aging Study [36], продолжавшееся 30 лет и включившее более 3700 пациентов в возрасте от 45 до 50 лет, выявило статистически значимую прямую корреляционную связь между высоким уровнем систолического АД в среднем возрасте и риском развития когнитивных расстройств в преклонном. Было обнаружено, что повышение систолического АД на каждые 10 мм рт. ст. увеличивало риск умеренных КН на 7, а тяжелых –

на 9%. Даже на самых ранних стадиях эссенциальной АГ у пациентов среднего возраста имеют место снижение интегрального показателя когнитивных функций и нарушение управляющих функций [37].

Влиянию коронарной патологии сердца на возникновение КН было посвящено несколько исследований. В одном из них O.Almeida и соавт. [38] изучали выраженность КН у пациентов с ХСН, сочетающейся с ИБС, и в ее отсутствие. В результате было показано, что у пациентов с ХСН и ИБС отмечалось более выраженное снижение краткосрочной и долгосрочной памяти, а также скорости психомоторных реакций по сравнению с больными без ИБС. Отмечено также, что с ростом продолжительности течения ИБС встречаемость и выраженность КН также растет. При этом качество и прогноз продолжительности жизни у таких пациентов существенно выше при сохранении высокой приверженности постоянной терапии, что, в свою очередь, зависит от степени сохранности когнитивных функций [39].

К настоящему времени накоплено достаточное количество доказательств того, что ФП выступает как независимый фактор риска, оказывающий влияние на развитие КН и деменции. Причем ФП ассоциируется с нарушением когнитивных функций и деменцией независимо от наличия инсульта в анамнезе, а также других факторов риска [40, 41]. Так, результатом метаанализа, объединившего 21 исследование, стали данные, свидетельствующие о том, что ФП была ассоциирована с более высоким риском развития КН как у пациентов с впервые перенесенным или повторным инсультом (ОР 2,70, 95% ДИ 1,82–4,00), так и без него (+34%) [40]. А метаанализ, который включил 8 проспективных исследований, оценивающих взаимосвязь между ФП и возникновением деменции у 77 668 пациентов без инсульта в анамнезе с нормальными когнитивными функциями, 15% из которых имели ФП, выявил, что в конце периода наблюдения (около 8 лет) у 6,5% пациентов развилась деменция. При этом ФП была независимо связана с повышенным риском возникновения деменции (ОР 1,42, 95% ДИ 1,17–1,72; $p<0,001$) [42].

ХСН, имея тесную связь с развитием КН, посредством биохимических и патофизиологических изменений структур головного мозга при нарушении церебральной и системной гемодинамики способствует их развитию в 30–80% случаев [43, 44]. ХСН оказывает выраженное отрицательное влияние на такие когнитивные функции, как внимание, способность к обучению, рабочую память, исполнительные функции, скорость психомоторных реакций, в меньшей степени речевые функции, приводит к поведенческим и социальным проблемам, в том числе снижению приверженности лечению и увеличению повторных госпитализаций [45]. Исследование, проведенное K.Harkness и соавт. [46], выявило, что снижение когнитивных функций оказывает статистически значимое влияние на показатели смертности у больных с ХСН старше 65 лет и является независимым фактором риска летального исхода.

Учитывая изложенное, становится очевидной необходимость назначения пациентам с сочетанием расстройств тревожно-депрессивного спектра и сердечно-сосудистой патологии адекватной и эффективной терапии, направленной на стабилизацию психоэмоционального фона и компенсацию КН, что, несомненно, будет сопутствовать улучшению качества жизни больных, повышению приверженности терапии ССЗ, а следовательно, предупреждению их прогрессирования и предотвращению развития сердечно-сосудистых осложнений.

Для решения этой междисциплинарной задачи может подойти оригинальный отечественный препарат Пантогам актив (группировочное название: D-,L-Гопантеновая кислота), разработанный и зарегистрированный компанией ООО «ПИК-ФАРМА» в 2008 г.

Пантогам актив представляет собой рацемическую модификацию широко известного и применяемого в психоневрологической клинике уже более 30 лет препарата Пантогам. Активное вещество препарата Пантогам актив (рац-Гопантенная кислота) – еще одно производное гопантенной кислоты, но единственное, содержащее смесь равных количеств двух стереоизомеров гопантенной кислоты – правовращающего (D-стереоизомер) и левовращающего (L-стереоизомер), которые, дополняя действие друг друга, способствуют расширению спектра нейрорецепторного действия и терапевтической активности без увеличения риска развития побочных эффектов за счет взаимодействия не только с рецепторами ГАМК_B (за счет D-стереоизомера), но и ГАМК_A (небензодиазепиновые сайты), а также влияния на D₂-дофаминовые рецепторы (за счет L-стереоизомера). Пантогам актив улучшает анаболические процессы в нейронах и повышает устойчивость мозга к гипоксии [32, 47–52]. Благодаря такому механизму действия Пантогам актив сочетает мягкое стимулирующее с легким противотревожным действием. Это позволяет одновременно положительно влиять на когнитивные функции и улучшать эмоциональное состояние больного. Клинический опыт применения препарата показал отсутствие таких нежелательных явлений, как избыточная стимуляция, выраженное угнетение внимания, миорелаксация, синдром отмены и привыкание, что позволяет использовать Пантогам актив для длительной терапии больных пожилого возраста с мультиморбидностью [32, 47–52]. К тому же бимодальное действие лекарственного препарата посредством «ухода» от полипрагмазии и уменьшения бремени лекарственной нагрузки на пациента может способствовать повышению приверженности последнего терапии. Не секрет, что приверженность больного лечению уменьшается с увеличением количества принимаемых препаратов [53].

Пантогам актив соответствует всем современным требованиям, предъявляемым к лекарственным средствам, так как его эффективность (коррекция тревожных нарушений и КН) и безопасность были подтверждены результатами плацебо-контролируемых исследований [32, 49].

Имеющиеся данные ряда клинических исследований Пантогама актив в комплексной терапии коморбидных ТРД, КН и ССЗ демонстрируют его высокую эффективность в отношении коррекции когнитивных, тревожных и астенических расстройств, а также хорошую, сопоставимую с плацебо, переносимость пациентами.

Исследование В.Э.Медведева и соавт. убедительно показало эффективность и безопасность применения Пантогама актив у 30 пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст 58,9±1,2 года) с психопатологическими расстройствами (соматогенной астенией, неврастенией, расстройством и тревожно-фобическими расстройствами) и коморбидными ССЗ (ИБС: стенокардия напряжения I–III функционального класса и/или постинфарктный кардиосклероз, АГ и ФП: пароксизмальная или постоянная форма). Длительность психопатологических расстройств варьировала от 1,5 до 7 мес. В ходе исследования использование других психотропных препаратов не допускалось, все больные получали необходимую базовую терапию для лечения ССЗ. Эффективность терапии оценивали по выраженности общего терапевтического эффекта (CGI), степени редукции психопатологических симптомов (по HDRS и шкале Спилберга), срокам появления терапевтического эффекта. Срок наблюдения составил 6 нед.

У пациентов, получавших Пантогам актив в средней суточной дозировке до 1,8 г, улучшилось общее самочувствие, уменьшилась имевшаяся до лечения психопатологическая симптоматика, причем очень быстро – уже к концу 1-й – началу 2-й недели терапии. Снижение среднего балла по шкале HARS (шкала тревоги Гамильтона) было

отмечено у большинства больных – 73,3% (с последующим сохранением темпов снижения тревожности к окончанию срока курсового лечения). Анксиолитическое (противотревожное) действие Пантогама актив проявлялось также в виде уменьшения раздражительности, выраженности ситуационно провоцируемых страхов и тревожно-ипохондрических опасений, направленных в будущее. Все эти положительные изменения также выявлены уже через 7 дней лечения. Кроме того, с конца 1-й недели лечения у больных уменьшились трудности засыпания, количество кошмарных сновидений, а также негативные соматические симптомы, обусловленные вегетативным дисбалансом. Значимая положительная динамика астенических и когнитивных расстройств была зарегистрирована несколько позже – на 3-й неделе лечения: постепенно сокращались проявления физической слабости, утомляемости, улучшались память и концентрация внимания. Все это существенно улучшило качество жизни пациентов с коморбидными ССЗ и психопатологическими расстройствами. Так, «значительное улучшение» самочувствия отметили 20% больных, «существенное улучшение» – 46,7%. Очень важен тот факт, что использование у больных с ССЗ Пантогама актив сопровождалось хорошей переносимостью и безопасностью, препарат не оказывал негативного влияния на основные гемодинамические показатели. Все эти положительные моменты обеспечили высокую приверженность включенных в исследование пациентов проводимому лечению [54].

В исследовании А.Б.Смулевича и соавт. [52] проводилась оценка эффективности и безопасности терапии препаратом Пантогам актив КН и тревожных нарушений у пациентов с длительно текущей АГ II–III стадии. В исследование были включены 80 пациентов с АГ и коморбидными когнитивными (легкими и умеренными) и тревожными расстройствами. Больные были рандомизированы на 2 группы: основную (50 человек), которая предполагала назначение помимо антигипертензивной терапии Пантогама актив, и контрольную (30 пациентов). В зависимости от клинических проявлений и выраженности КН и тревожных расстройств суточная дозировка Пантогама актив варьировала от 0,6 до 1,2 г (средняя дозировка 900 мг/сут), длительность курса лечения составила 28 дней. Состояние пациентов оценивалось до начала терапии, на 7, 14 и 28-й день лечения.

Улучшение когнитивных функций (память, внимание, оптико-пространственная деятельность, абстрактное мышление) по МоСА-тесту (особенно чувствителен для выявления сосудистых КН) наблюдалось в обеих группах. Однако при включении в состав комплексной терапии Пантогама актив положительная динамика была более выраженной, в том числе у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе. Кроме того, улучшение когнитивных функций отмечено гораздо раньше (уже к концу 1-й недели приема), в последующем выявлено их дальнейшее статистически значимое улучшение до 4-й недели наблюдения (конец периода наблюдения: общий балл по МоСА-тесту в группе принимающих Пантогам актив с 21,5 балла поднялся до 27,5 балла против динамики 21,7–23,6 в группе контроля). Улучшение эмоционального состояния и снижение тревожности по опроснику самооценки тревоги Шихана в группе Пантогама актив отмечались у больных уже со 2–3-го дня терапии (!), особенно ярко это было выражено у пациентов с исходным высоким уровнем тревоги более 60 баллов по шкале Шихана. По мере продолжения лечения Пантогамом актив было зафиксировано статистически значимое снижение выраженности как нейровегетативных, соматических (сердцебиение, «ватность» ног, затруднения при вдохе, потливость, боль в области сердца и т.д.), так и психических (озабоченность состоянием здоровья, эпизоды приливов страха и др.) симптомов тревоги.

Редукция тревожной симптоматики отмечена при всех выявленных у больных типах тревожных проявлений, однако наиболее выраженная и быстрая положительная динамика зафиксирована у пациентов с тревожно-фобическими нозогенными реакциями. Причем у них купировались также нейровегетативные и соматизированные проявления тревоги (тахикардия, подъемы АД, вызванные психоэмоциональными факторами, боли в левой половине грудной клетки, отличные по характеру от стенокардии). К концу исследования у 88% больных отмечалось снижение уровня тревоги по шкале Шихана на 50% и более, а у 12% больных – значительное улучшение эмоционального состояния. Авторы также отмечают отличную переносимость препарата [52].

Эффективность и безопасность применения препарата Пантогам актив у больных с ХСН оценивались в исследовании А.П.Баранова и соавт. [55]. В работу были включены 82 пациента с ХСН II–III функциональных классов по NYHA в сочетании с ТДР. Выраженность психопатологических расстройств и эффективность терапии Пантогамом актив оценивали по шкалам оценки тревоги и депрессии Гамильтона, самооценки Спилбергера и общего клинического впечатления. Качество жизни оценивали по результатам опросника SF-36. Критериями эффективности лечения считались выраженность общего терапевтического эффекта (CGI), степень редукции психопатологических симптомов.

Анализ данных исследования показал, что к концу 8-недельной терапии препаратом Пантогам актив с учетом анализа результатов по шкале Спилбергера выраженная положительная динамика отмечена в отношении соматогенной астении у 19 больных, нозогений – 20, неврастении – 3, соматоформных расстройств – 5 и умеренно выраженных ТДР – 20. У 63 из 82 (76,8%) пациентов с наличием легких и умеренных когнитивных расстройств на исходном визите в конце лечения было отмечено заметное улучшение памяти, внимания и умственной работоспособности. Аналогичные данные были получены при оценке результатов лечения по шкалам тревоги и депрессии Гамильтона. Так, средний балл по шкале депрессии уменьшился на 38,2% (с $10,2 \pm 1,4$ до $6,3 \pm 1,1$ балла), а по шкале тревоги – на 27,4% (с $8,4 \pm 0,7$ до $6,1 \pm 0,9$ балла), различия по сравнению с исходными данными статистически значимы ($p < 0,05$). При этом у 71 (86,6%) пациента при повторном обследовании тревога и депрессия не выявлялись, и лишь у 11 (13,4%) больных сохраня-

лись легкие депрессивные расстройства.

По результатам опросника SF-36 у большинства больных на фоне лечения препаратом Пантогам актив отмечена статистически значимая положительная динамика таких показателей, как физическое, ролевое физическое и ролевое эмоциональное функционирование, жизнеспособность, общее и психическое здоровье, болевой синдром и др. Таким образом, улучшение качества жизни больных с ХСН ассоциировалось со снижением выраженности ТДР. Интересно, что между отдельными показателями опросника SF-36 и средним баллом шкалы HARS выявлялась статистически значимая обратная связь (коэффициент корреляции Спирмена от 0,388 до 0,706; $p < 0,01$).

Выраженное снижение признаков тревожных и депрессивных расстройств у больных с ХСН на фоне лечения сопровождалось улучшением всех основных показателей вариабельности сердечного ритма (SDNN,

SDANN, rMSSD и pNN50). Кроме того, на фоне приема Пантогама актив отмечена тенденция к уменьшению числа больных с наджелудочковой экстрасистолией и желудочковой экстрасистолией, в том числе высоких градаций по классификации B.Low и M.Wolf. При этом среднее количество наджелудочковой экстрасистолии в сутки у больных, имевших исходно это нарушение ритма, статистически значимо уменьшилось на 18,2% ($p < 0,05$), а среднее число желудочковой экстрасистолии – на 13,0% (также статистически значимые различия по сравнению с исходным количеством, $p < 0,05$). Более того, у большинства пациентов (59,7%) отмечено статистически значимое увеличение толерантности к физической нагрузке: возросла дистанция 6-минутной ходьбы (в среднем на 16,3%, с $288 \pm 9,4$ до $335 \pm 8,9$ м).

Таким образом, 2-месячный курс лечения Пантогамом актив в суточной дозе 1,2–1,8 мг/сут в комплексе с лекарственными средствами, применяемыми для терапии ХСН, у большин-

ства пациентов сопровождался значительной редукцией ТДР, улучшением умственной работоспособности, памяти, внимания, а также повышением толерантности к физической нагрузке, улучшением вегетативной регуляции функций сердца и снижением частоты наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, что в конечном итоге значительно улучшило качество жизни пациентов. Хороший профиль переносимости препарата стал отличным дополнением и еще одним преимуществом Пантогама актив в терапии сочетанных психопатологических заболеваний и ССЗ.

Интерес также представляет и исследование, включившее 121 пациента обоего пола (средний возраст $53,4 \pm 2,9$ года), в котором осуществлялось сравнительное изучение эффективности и переносимости психофармакотерапии и комбинированной (психотропные средства и психотерапия) терапии лиц с коморбидными психопатологическими расстройствами и ССЗ [56]. В ходе исследования к психотропным препаратам, используемым для терапии, предъявлялись следующие требования: сравнительно широкий терапевтический диапазон; хорошая переносимость у лиц с различными соматическими заболеваниями, включая ССЗ; минимальное влияние на соматические функции; низкая вероятность неблагоприятного взаимодействия с соматотропными лекарствами. Одним из активно используемых в терапии препаратов был Пантогам актив – 67 (55,4%) пациентов.

Исследование показало неоспоримое преимущество комбинированной терапии у больных с актуальными психопатологическими расстройствами (легкие или среднетяжелые: тревожные или соматоформные, расстройства приспособительных реакций, невращения или соматогенная астения) и коморбидными им ССЗ (ИБС, АГ, ФП). Так, монотерапия в течение 6 нед Пантогамом актив в сочетании с психотерапией сопровождалась положительным эффектом у 74,5% пациентов [56]. Однако помимо быстрой и эффективной стабилизации психофизиологических показателей на этапе госпитальной терапии, способствующей скорейшему выздоровлению и сокращению сроков госпитализации, интересен и профилактический эффект комбинированной терапии. Так, было установлено, что у пациентов с ССЗ регулярная профилактическая комбинированная терапия в течение 6 мес – 1,5 года способна предупреждать психогенную провокацию обострений ССЗ (приступы стенокардии, гипертонические кризы, пароксизмальные нарушения ритма, декомпенсация ХСН) и снижать частоту обращаемости к кардиологам, обусловленную соматоморфной симптоматикой (патологические телесные сенсации, кардиалгии, цефалгии, панические атаки, предобморочные состояния, синдром гипервентиляции, астения и т.п.).

Заключение

Частое сочетание психопатологических состояний, КН и ССЗ, взаимодействующих и взаимоотягощающих течение друг друга, требует назначения комплексной терапии, включающей препараты, эффективность действия которых должна быть направлена на стабилизацию психоэмоционального фона и коррекцию КН, что, в свою очередь, будет способствовать предупреждению психогенной провокации дестабилизации и прогрессирования течения основного соматического заболевания.

Результаты клинических исследований убедительно доказали, что применение препарата с бимодальной (ноотропной и противотревожной) активностью Пантогам актив у лиц с коморбидными психопатологическими расстройствами и ССЗ сопровождалось не только улучшением психоэмоционального фона и коррекцией КН, но и улучшением и стабилизацией течения основного соматического заболевания, улучшением качества жизни. Также отмечались хорошая переносимость и отсутствие взаимо-

действия с кардиологическими препаратами. Все это позволяет рассматривать Пантогам актив в качестве препарата выбора для лечения когнитивных и тревожных расстройств у пациентов кардиологического профиля.

Литература/References

1. Depression and Other Common Mental Disorders. Global Health Estimates. World Health Organization. Switzerland, 2017. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254610/1/WHO-MSD-MER-2017.2-eng>
2. Федотова А.В. Тревожно-депрессивные расстройства в общеклинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008; 3: 83–8. / Fedotova A.V. Trevozno-depressivnye rasstroistva v obshcheklinicheskoi praktike. Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii. 2008; 3: 83–8. [in Russian]
3. Suls J, Bunde J. Anger, Anxiety, and Depression as Risk Factors for Cardiovascular Disease: The Problems and Implications of Overlapping Affective Dispositions. *Psychological Bulletin* 2005; 131 (2): 260–300. DOI: 10.1037/0033-2909.131.2.260
4. Краснов В.Н. Образовательная программа по депрессивным расстройствам. В 3 т. Т. 2. М.: Московский НИИ психиатрии, 2010. / Krasnov V.N. Obrazovatel'naia programma po depressivnym rasstroistvam. V 3 t. T. 2. M.: Moskovskii NII psikiatrii, 2010. [in Russian]
5. Оганов Р.Г. Материалы симпозиума: «Депрессия в кардиологии: больше, чем фактор риска». Российский национальный конгресс кардиологов. М., 2003; с. 1–4. / Oganov R.G. Materialy simpoziuma: "Depressiia v kardiologii: bol'she, chem faktor riska". Rossiiskii natsional'nyi kongress kardiologov. M., 2003; s. 1–4. [in Russian]
6. Чазов Е.И. Депрессия как фактор развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Сердечная недостаточность. 2003; 1: 6–8. / Chazov E.I. Depressiia kak faktor razvitiia i progressirovaniia serdечно-sosudistykh zabolevani. Serdechnaia nedostatochnost'. 2003; 1: 6–8. [in Russian]
7. Carney RM, Freedland KE, Sheline YI et al. Depression and coronary heart disease: a review for cardiologists. *Clin Cardiol* 1997; 20: 196–200.
8. Januzzi JL Jr, Stern TA, Pasternak RC et al. The influence of anxiety and depression on outcomes of patients with coronary artery disease. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1913–21.
9. Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 580–92.
10. Freedland K, Rich M, Skala J et al. Prevalence of depression in hospitalized patients with congestive heart failure. *Psychosom Med* 2003; 65: 119–28.
11. Easton K, Coventry P, Lovell K et al. Prevalence and Measurement of Anxiety in Samples of Patients With Heart Failure. *J Cardiovascular Nursing* 2016; 31 (4): 367–79. DOI: 10.1097/jcn.0000000000000265
12. Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессий в кардиологической практике: у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования. Кардиология. 2007; 47 (3): 28–37. / Chazov E.I., Oganov R.G., Pogosova G.V. i dr. Kliniko-epidemiologicheskaiia programma izucheniia depressii v kardiologicheskoi praktike: u bol'nykh arterial'noi gipertoniei i ishemicheskoi bolezni'u serdtsa (KOORDINATA): rezul'taty mnogotsentrovogo issledovaniia. *Kardiologia*. 2007; 47 (3): 28–37. [in Russian]
13. Погосова Г.В., Ромасенко Л.В. Клинико-эпидемиологические характеристики пациентов пожилого возраста, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, коморбидными с депрессивными расстройствами (по результатам многоцентрового проспективного исследования КООРДИНАТА). Терапевтический архив. 2007; 10: 79–82. / Pogosova G.V., Romasenko L.V. Kliniko-epidemiologicheskie kharakteristiki patsientov pozhilogo vozrasta, stradaiushchikh serdечно-sosudistymi zabolevaniiami, komorbidnymi s depressivnymi rasstroistvami (po rezul'tatam mnogotsentrovogo prospektivnogo issledovaniia KOORDINATA). *Therapeutic Archive*. 2007; 10: 79–82. [in Russian]
14. Davidson KW. Depression and Coronary Heart Disease. *ISRN Cardiology* 2012; 1–18. DOI: 10.5402/2012/743813
15. Wulsin LR. Is Depression a Major Risk Factor for Coronary Disease? A Systematic Review of the Epidemiologic Evidence. *Harvard Rev Psychiatry* 2004; 12 (2): 79–93. DOI: 10.1080/10673220490447191
16. Black D, Zimmerman M, Coryell W. Cigarette smoking and psychiatric disorder in a community sample. *Ann Clin Psychiatry* 1999; 11: 129–36.
17. Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E, Corbeau C. Crosssectional and prospective study of exercise and depressed mood in the elderly: The Rancho Bernardo study. *Am J Epidemiol* 2000; 153: 596–603.
18. Weidner G, Sexton G, McLellan R et al. The role of Type A behavior and hostility in an elevation of plasma lipids in adult women and men. *Psychosomatic Med* 1987; 51: 112–22.
19. Anderson RJ, Freedland K, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: A metaanalysis. *Diabetes Care* 2001; 24: 1069–78.
20. Lauzon C, Beck CA, Huynh T et al. Depression and prognosis following hospital admission because of acute myocardial infarction. *Can Med Assoc J* 2003; 168: 547–52.

21. Van Melle J P, de Jonge P, Spijkerman TA et al. Prognostic Association of Depression Following Myocardial Infarction With Mortality and Cardiovascular Events: A Meta-analysis. *Psychosomatic Med* 2004; 66 (6): 814–22. DOI: 10.1097/01.psy.0000146294.82810.9
22. Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: A meta-analysis. *Psychosom Med* 2004; 66: 802–13.
23. Ladwig KH, Roll G, Breithardt G et al. Post-infarction depression and incomplete recovery 6 months after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 20–3.
24. Soderman E, Lisspers J, Sundin O. Depression as a predictor of return to work in patients with coronary artery disease. *Soc Sci Med* 2003; 56: 193–202.
25. DiMatteo M, Lepper H, Croghan T. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2101–7.
26. Lane D, Carroll D, Ring C et al. Predictors of attendance at cardiac rehabilitation after myocardial infarction. *J Psychosom Res* 2001; 51: 497–501.
27. Rutledge T, Vaccarino V, Johnson BD et al. Depression and cardiovascular health care costs among women with suspected myocardial ischemia. Prospective results from the WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) Study. 13. *J Am College Cardiol* 2009; 53 (2): 176–83.
28. Frasure-Smith N, Lesperance F, Gravel G et al. Depression and health-care costs during the first year following myocardial infarction. *J Psychosom Res* 2000; 48 (4–5): 471–8.
29. Lange HW, Herrmann-Lingen C. Depressive symptoms predict recurrence of atrial fibrillation after cardioversion. *J Psychosom Res* 2007; 63: 509–13.
30. Frasure-Smith N, Lesperance F, Habra M et al. Elevated depression symptoms predict long-term cardiovascular mortality in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Circulation* 2009; 120 (2): 134–40. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.851675
31. Von Eisenhart Rothe AF, Goette A, Kirchhof P et al. Depression in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients: a cross-sectional comparison of patients enrolled in two large clinical trials. *Europace* 2014; 16: 812–9.
32. Дума С.Н. Оценка клинической эффективности нейротекторов, влияющих на систему гамма-аминомасляной кислоты, при лечении когнитивных расстройств у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I–II стадий. *Фарматека*. 2010; 15: 96–100. / Duma S.N. Otsenka klinicheskoi effektivnosti neiprotektorov, vliyaiushchikh na sistemu gamma-aminomaslianoi kisloty, pri lechenii kognitivnykh rasstroistv u patsientov s distsirkulatornoi entsefalopatiei I–II stadii. *Farmateka*. 2010; 15: 96–100. [in Russian]
33. Skoog I, Gustafson D. Clinical trials for primary prevention in dementia. In: *Dementia therapeutic research*. Rockwood K, Gauthier S, editors. London and New York: Taylor & Francis 2006; p. 189–212.
34. Obisesan TO, Obisesan OA, Martins S et al. High blood pressure, hypertension, and high pulse pressure are associated with poorer cognitive function in persons aged 60 and older: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 501–9. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2007.01592.x
35. Парфенов В.А., Старчина Ю.А. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011; 3 (1): 27–33. / Parfenov V.A., Starchina Yu.A. Kognitivnye narusheniia u patsientov s arterial'noi gipertenziei i ikh lechenie. *Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika*. 2011; 3 (1): 27–33. [in Russian]
36. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H et al. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function: the Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA* 1995; 274: 1846–51. PMID: 7500533.
37. Парфенов В.А., Остроумова Т.М., Остроумова О.Д., Павлеева Е.Е. Особенности клинической картины у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2018; 90 (9): 15–26. <https://doi.org/10.26442/terarkh201809015-26> / Parfenov V.A., Ostroumova T.M., Ostroumova O.D., Pavleeva E.E. Osobennosti klinicheskoi kartiny u patsientov srednego vozrasta s esentsial'noi arterial'noi gipertenziei. *Therapeutic Archive*. 2018; 90 (9): 15–26. <https://doi.org/10.26442/terarkh201809015-26> [in Russian]
38. Almeida OP, Garrido GJ, Beer C et al. Cognitive and brain changes associated with ischaemic heart disease and heart failure. *European Heart Journal* 2012; 33 (14): 1769–76. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs467>
39. Тарасова И.В., Вольф Н.В., Сырова И.Д. и др. Умеренные когнитивные расстройства у пациентов с ишемической болезнью сердца: клинико-демографические и ЭЭГ-корреляты. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014; 114 (12): 89–93. DOI: 10.17116/jnevro201411412189-93 / Tarasova I.V., Vol'f N.V., Syrova I.D. i dr. Umerennye kognitivnye rasstroistva u patsientov s ishemicheskoi bolezniu serdtsa: kliniko-demograficheskie i EEG-korreliaty. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014; 114 (12): 89–93. DOI: 10.17116/jnevro201411412189-93 [in Russian]
40. Kalantarian S, Ruskin JN. Atrial fibrillation and cognitive decline: phenomenon or epiphenomenon? *Cardiol Clin* 2016; 34: 279–85.
41. Graves KG, May HT, Jacobs V et al. Atrial fibrillation incrementally increases dementia risk across all CHADS2 and CHA2DS2VASc strata in patients receiving long-term warfarin. *Am Heart J* 2017; 188: 93–8.
42. Santangeli P, Di Biase L, Bai R et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis. *Heart Rhythm* 2012; 9: 1761–8.
43. Bennett SJ, Sauve MJ. Cognitive deficits in patients with heart failure: a review of the literature. *J Cardiovasc Nurs* 2003; 18 (3): 219–42.
44. Vogels RL, Schellens P, Schroeder-Tanka JM, Weinstein HC. Cognitive impairment in heart failure: a systematic review of the literature. *Eur J Heart Fail* 2007; 9 (5): 440–9.
45. Боголепова А.Н., Семушкина Е.Г., Смирнова М.Ю., Грачева И.Ю. Когнитивные функции у больных с кардиальной патологией. *Лечащий врач*. 2010; 5: 7–10. / Bogolepova A.N., Semushkina E.G., Smirnova M.Yu., Gracheva I.Yu. Kognitivnye funktsii u bol'nykh s kardial'noi patologiei. *Lechashchii vrach*. 2010; 5: 7–10. [in Russian]
46. Harkness K, Demers C. Screening for cognitive deficits using the Montreal cognitive assessment tool in outpatients ≥65 years of age with heart failure. *Am J Cardiol* 2011; 107: 1203–7.
47. Камчатнов П.Р., Михайлова Н.А., Морозова Ю.А. Применение рац-гопантеновой кислоты в лечении пациентов с сочетанной соматической и неврологической патологией с умеренно выраженными аффективными расстройствами. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология (Прил.)* 2016; 1: 13–9. / Kamchatnov P.R., Mikhaylova N.A., Morozova Yu.A. The use of rac-hopantenic acid in the treatment of patients with concomitant somatic and neurological disorders with moderate to severe mood disorders. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.)*. 2016; 1: 13–9. [in Russian]
48. Камчатнов П.Р. Хронические расстройства мозгового кровообращения – возможности метаболической терапии. *Рус. мед. журн.* 2008; 5: 274–6. / Kamchatnov P.R. Khronicheskie rasstroistva mozgovogo krovoobrashcheniia – vozmozhnosti metabolicheskoi terapii. *Rus. med. zhurn.* 2008; 5: 274–6. [in Russian]
49. Канаева Л.С., Вазагаева Т.И., Ястребова В.В. Перспективы применения препарата Пантогам актив у больных с астеническими расстройствами. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2009; 11 (6): 34–9. / Kanaeva L.S., Vazagaeva T.I., Iastrebova V.V. Perspektivy primeneniia preparata Pantogam aktiv u bol'nykh s astenicheskimi rasstroistvami. *Psychiatrii and Psychopharmacotherapy*. 2009; 11 (6): 34–9. [in Russian]
50. Пантогам и Пантогам актив. Клиническое применение и фундаментальные исследования. Сб. науч. ст. Под ред. В.М.Копелевича. М.: Трида-фарм, 2009. / Pantogam i Pantogam aktiv. Klinicheskoe primeneniie i fundamental'nye issledovaniia. Sb. nauch. st. Pod red. V.M.Kopelevicha. M.: Triada-farm, 2009. [in Russian]
51. Путилина М.В. Тревожные расстройства у пациентов с гипертонической энцефалопатией. *Мед. совет*. 2011; 3–4: 107–10. / Putilina M.V. Trevozhnye rasstroistva u patsientov s gipertonicheskoi entsefalopatiei. *Med. sovet*. 2011; 3–4: 107–10. [in Russian]
52. Смулевич А.Б., Волель Б.А., Терновая Е.С., Никитина Ю.М. Применение препарата пантогам актив (D-, L-гопантеновая кислота) в терапии когнитивных и тревожных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2015; 115 (12): 40–9. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro201511511240-49> / Smulevich A.B., Volel' B.A., Ternovaia E.S., Nikitina Yu.M. Primenenie preparata pantogam aktiv (D-, L-gopantenovaia kislota) v terapii kognitivnykh i trevozhnykh rasstroistv u patsientov s arterial'noi gipertenziei. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2015; 115 (12): 40–9. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro201511511240-49> [in Russian]
53. Конради А.О., Полуничева Е.В. Недостаточная приверженность к лечению артериальной гипертензии: причины и пути коррекции. *Артериальная гипертензия*. 2004; 10 (3): 12–5. / Konradi A.O., Polunicheva E.V. Nedostatochnaia priverzhennost' k lecheniiu arterial'noi gipertenzii: prichiny i puti korrektsii. *Arterial'naia gipertenzia*. 2004; 10 (3): 12–5. [in Russian]
54. Медведев М.Э., Албантова К.А. Пантогам актив при лечении невротических, связанных со стрессом, и соматоформных расстройств у больных кардиологического стационара. *Consilium Medicum*. 2009; 11 (2): 15–9. / Medvedev M.E., Albantova K.A. Pantogam aktiv pri lechenii nevroticheskikh, svyazannykh so stressom, i somatoformnykh rasstroistv u bol'nykh kardiologicheskogo statsionara. *Consilium Medicum*. 2009; 11 (2): 15–9. [in Russian]
55. Баранов А.П., Струтинский А.В., Ойоткинова О.Ш. и др. Возможности терапии тревожно-депрессивных расстройств у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Рос. кардиол. журн.* 2017; 1: 128–35. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-1-128-135> / Baranov A.P., Strutynskii A.V., Oinotkina O.Sh. i dr. Vozmozhnosti terapii trevozhno-depressivnykh rasstroistv u bol'nykh s khronicheskoi serdечноi nedostatochnost'iu. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2017; 1: 128–35. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-1-128-135> [in Russian]
56. Медведев В.Э. Профилактика и терапия психопатологических расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012; 3: 54–9. / Medvedev V.E. Profilaktika i terapiia psikhopatologicheskikh rasstroistv u patsientov s serdечно-sosudistymi zabolevaniiami. *Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika*. 2012; 3: 54–9. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Голобородова Ирина Васильевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: gi55555@ramler.ru

Фомина Вера Михайловна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: wlfomin83@gmail.com

Бондарев Ольга Валентиновна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: o.v.bondarets@gmail.com

Роль цистатина С в ранней диагностике прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности

В.В.Давыдов^{✉1}, Е.Л.Арехина²

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. 656038, Россия, Барнаул, пр-т Ленина, д. 40;

²КГБУЗ «Городская больница №8». 656010, Россия, Барнаул, ул. Петра Сухова, д. 13

[✉]6davv@mail.ru

Цель – сравнить значение динамики показателей креатинина и цистатина С сыворотки для ранней диагностики прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Материалы и методы. В исследование были включены 125 пациентов с острой декомпенсацией ХСН, получивших лечение в отделении терапии. Проводили контроль динамики скорости клубочковой фильтрации по показателям креатинина и цистатина С сыворотки в начале и конце лечения.

Результаты. При поступлении в стационар было выявлено 14 случаев прогрессирования ХБП по показателю креатинина и 39 – цистатина С. Повышение уровня креатинина сопровождалось повышением уровня цистатина С в 100% случаев. На этапе окончания лечения последний показатель сохранялся у 34 пациентов. Это сопровождалось повышением уровня креатинина в 100% случаев. Также было выявлено 11 новых случаев прогрессирования ХБП; 6 – по двум показателям, 5 – по одному.

Заключение. Оценка скорости клубочковой фильтрации по показателю уровня цистатина С сыворотки позволила выявить прогрессирование ХБП на ранних стадиях у пациентов с острой декомпенсацией ХСН в 2,4 раза чаще, чем оценка по уровню креатинина сыворотки.

Ключевые слова: цистатин С, хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность.

Для цитирования: Давыдов В.В., Арехина Е.Л. Роль цистатина С в ранней диагностике прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 30–34. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180155

Observational Study

Cystatin C allows to detect early progression of chronic kidney disease in patients with acute decompensation of chronic heart failure

V.V.Davydov^{✉1}, E.L.Arechina²

¹Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 656038, Russian Federation, Barnaul, pr-t Lenina, d. 40;

²City Clinical Hospital №8. 656010, Russian Federation, Barnaul, ul. Petra Sukhova, d. 13

[✉]6davv@mail.ru

Abstract

Objective – to compare the value of serum creatinine and cystatin dynamics for early diagnosis of chronic kidney disease progression in patients with acute decompensation of chronic heart failure.

Materials and methods. The study included 125 patients with acute decompensation of chronic heart failure who received treatment in the therapy department. The dynamics of glomerular filtration rate was monitored by level of serum creatinine and cystatin C at the beginning and at the end of treatment.

Results. Upon admission to the hospital, 14 cases of progression of chronic kidney disease in terms of creatinine and 39 in terms of cystatin C. The increase in creatinine levels was accompanied by an increase in cystatin C levels in 100% of cases. At the end of treatment, elevated cystatin C levels persisted in 34 patients. This was accompanied by an increase in creatinine levels in 100% of cases. There were identified 11 new cases of progression of chronic kidney disease; 6 cases on two indicators, 5 cases on one indicator.

Conclusion. Evaluation of glomerular filtration rate by serum cystatin C level allowed to identify progression of chronic kidney disease at early stages in patients with acute decompensation of chronic heart failure 2.4 times more often than evaluation serum creatinine level.

Key words: cystatin C, chronic kidney disease, chronic heart failure.

For citation: Davydov V.V., Arechina E.L. Cystatin C allows to detect early progression of chronic kidney disease in patients with acute decompensation of chronic heart failure. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 30–34. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180155

Значимое снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) является независимым неблагоприятным прогностическим признаком для пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1] и проявлением прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) [2]. Острая декомпенсация ХСН (ОДХСН) способствует прогрессированию ХБП (ПХБП) [3, 4]. Оценка СКФ по уровню креатинина крови может не всегда своевременно и полноценно отображать развивающиеся изменения [5]. В настоящее время наиболее точным эндогенным маркером СКФ признан цистатин С [6, 7].

Цель исследования – сравнить значение динамики показателей креатинина и цистатина С сыворотки для ранней диагностики ПХБП у пациентов с ОДХСН.

Материалы и методы. Мы обследовали 125 пациентов (мужчин – 69, женщин – 56), поступивших в терапевтическое отделение с ОДХСН. Медиана возраста составила 76,0 (74,0; 79,0) года. Диагноз ОДХСН устанавливался на основании по крайней мере одного симптома (удушье, ортопноэ, отеки) и одного клинического признака ХСН (хрипы в легких, периферические отеки, асцит, застой в легких на рентгенограмме). Дополнительным критерием включения служил анамнез ХСН. Не включались больные с V стадией

Таблица 1. Динамика показателей СКФ_{кр} и sCr у пациентов подгрупп Б на этапах исследования

Показатели Группы	СКФ _{кр} , мл/мин/1,73 м ² (исходно)	СКФ _{кр} , мл/мин/1,73 м ² (1-е сутки)	СКФ _{кр} , мл/мин/1,73 м ² (10-е сутки)	sCr, мкмоль/л (исходно)	sCr, мкмоль/л (1-е сутки)	sCr, мкмоль/л (10-е сутки)
1-я	73,0 (67,0; 78,5)	40,0 (40,0; 48,0); $p < 0,001$	47,0 (41,0; 50,5); $p < 0,001$	86,0 (76,5; 91,5)	126,0 (119,0; 127,0); $p < 0,001$	121,5 (118,5; 129,5); $p < 0,001$
2-я	53,0 (47,5; 55,0)	32,9 (46,0; 49,0); $p < 0,001$	31,0 (31,8; 52,0); $p < 0,001$	108,5 (94,8; 116,5)	141,0 (137,0; 149,0); $p < 0,001$	141,0 (137,0; 149,0); $p < 0,001$
3-я	39,0 (36,3; 42,0)	24,0 (22,0; 28,0); $p < 0,001$	25,5 (23,0; 27,8); $p < 0,001$	138,0 (118,8; 149,0)	201,0 (193,0; 229,0); $p < 0,001$	199,5 (191,0; 217,5); $p < 0,001$
4-я	27,5 (24,3; 29,0)	17,0 (16,0; 18,0); $p < 0,001$	17,0 (15,0; 19,0); $p < 0,001$	191,0 (179,3; 228,0)	273,0 (251,0; 289,0); $p < 0,001$	283,0 (269,0; 297,5); $p < 0,001$

Примечание. p – достоверность различия показателя с исходным уровнем.

ХБП (терминальная стадия почечной недостаточности), уровнем систолического артериального давления ниже 100 мм рт. ст. и необходимостью внутривенного применения инотропных средств, кроме дигоксина. Также исключали пациентов с острым коронарным синдромом. Установлены следующие причины ОДХСН: тахисистолическая форма фибрилляции предсердий у 31 (21,8%) больного, несоблюдение водно-солевого режима – 29 (23,2%), несоблюдение режима приема препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, β -адреноблокаторы) – 44 (35,2%), сочетание указанных причин – 21 (16,8%). Причиной ХСН у всех стала ишемическая болезнь сердца. Медиана продолжительности ХСН составила 7,0 (6,0; 8,0) года. Медиана тяжести состояния пациентов при поступлении в стационар установлена 8,0 (7,0; 9,75) балла по Шкале оценки клинического состояния при ХСН в модификации В.Ю.Мареева и соавт. (2000 г.), что соответствовало III функциональному классу ХСН согласно критериям Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA). Сопутствующая патология распределялась следующим образом: артериальная гипертензия у 76,8%, инфаркт миокарда в анамнезе – 61,6%, хроническая обструктивная болезнь легких – 34,4%, фибрилляция предсердий – 31,2%, сахарный диабет – 24,8%, ожирение (индекс массы тела более 35) – 32,8% пациентов. Всем больным проводились стандартное клиническое обследование и терапия ОДХСН, включающая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, нитраты, диуретики, при необходимости сердечные гликозиды. Состояние функции почек контролировали двумя методами: по уровню сывороточного креатинина (sCr) в мкмоль/л и уровню цистатина С в мг/л; sCr определяли кинетическим методом без депротеинизации (реактив – auto-Creatinine liquicolor); цистатин С сыворотки – иммунотурбидиметрическим методом диагностическим реагентом фирмы Dialab (Австрия). Формулу СКД-EP (2011 г.) использовали для расчета СКФ по уровню sCr (СКФ_{кр}). Формулу Ноек и соавт. (2003 г.) применяли для расчета СКФ по уровню цистатина С (СКФ_{цис}). Показатели СКФ_{кр} и СКФ_{цис} выражали в мл/мин/1,73 м². За исходный уровень принимались sCr и СКФ_{кр} пациента до настоящей госпитализации на фоне удовлетворительного состояния (отсутствие острых или обострения хронических заболеваний). Исследование sCr и цистатина С, а также оценка СКФ_{кр} и СКФ_{цис} проводились на следующих этапах: при поступлении (I этап), на 10-е сутки госпитализации (II этап). По исходному уровню sCr и СКФ_{кр} у всех пациентов установлена ХБП разной стадии. Критериями ХБП служили: повышение sCr относительно «базальных» значений, снижение СКФ_{кр}, изменение мочевого осадка, наличие структурных изменений почек при проведении ультразвукового исследования. Пациенты были разделены на 4 группы в соответствии со стадиями ХБП в зависимости от показателя СКФ_{кр} до госпитализации. Первая группа состояла из 39 (31,2%) человек (22 – мужчины, 17 – женщины) с медианой показателя СКФ_{кр} 73,0 (67,0; 78,5) мл/мин/1,73 м², что соответствовало II стадии ХБП. Вторая группа составила

32 (25,6%) пациента (17 – мужчин, 15 – женщин) – СКФ_{кр} 53,0 (47,5; 55,0) мл/мин/1,73 м² (IIIa стадия ХБП). Третья группа состояла из 33 (26,4%) человек (18 – мужчин, 15 – женщин) – СКФ_{кр} 39,0 (36,3; 42) мл/мин/1,73 м² (IIIb стадия ХБП). В 4-ю группу вошел 21 (16,8%) пациент (12 мужчин, 9 женщин) – СКФ_{кр} 22,0 (21,0; 25,0) мл/мин/1,73 м² (IV стадия ХБП). ПХБП считали снижение СКФ, которое переводило пациента в более тяжелую стадию (рекомендации KDIGO, 2012). Исключение составили пациенты 4-й группы, у которых не было случаев перехода в более тяжелую стадию ХБП, но повышение уровня креатинина было 50% и более, что представляет риск развития острого почечного повреждения – ОПП (рекомендации KDIGO, 2011). Эти изменения мы также расценивали как ПХБП. Исследуемые составляли подгруппы А в своих группах, если ПХБП или риск ОПП не выявлялись. Остальные вошли в подгруппы Б. Пациент мог попасть в подгруппу Б по показателю СКФ_{цис}, но оставаться подгруппе А по показателю СКФ_{кр}, и наоборот. Показатели состояния почек сравнивались в каждой подгруппе с исходным показателем и на этапах исследования, а также между подгруппами А и Б одной группы на этапах исследования.

Статистическая обработка

Для статистической обработки материала использовали программы Excel 2013 и Statistica 6. Учитывая, что распределение большинства изученных признаков было отличным от нормального, применяли методы непараметрической статистики. Данные представлены в виде медианы с указанием верхнего и нижнего квартилей (25 и 75-го процентилей). Межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

При поступлении в стационар 5 (12,9%) пациентов из 1-й группы по результатам оценки СКФ по уровню sCr попали в подгруппу Б. Достоверное снижение СКФ_{кр} произошло в среднем на 45,2% (табл. 1) по сравнению с исходным показателем и было ниже показателя СКФ_{кр} на 26,7% по сравнению с подгруппой А на этом же этапе исследования ($p = 0,005$). Уровень sCr в подгруппе Б возрастал на 31,7% ($p < 0,001$) и был достоверно выше на 28,6%, чем в подгруппе А. В данной подгруппе снижение СКФ_{кр} составило 9,4% ($p = 0,009$) по сравнению с исходным показателем, что не соответствовало критериям ПХБП.

Уровень sCr при этом достоверно не отличался от исходного. При оценке СКФ по уровню цистатина С (табл. 2) на этом этапе выявлено 10 случаев ПХБП (25,7%), включая 5 случаев, установленных при оценке по уровню sCr (рис. 1). Снижение СКФ_{цис} произошло на 43,0% от исходного показателя ($p < 0,001$). СКФ при оценке разными методами на I этапе исследования в подгруппе Б была одинаковой. В подгруппе А показатель СКФ_{цис} был достоверно выше на 11,4%, чем СКФ_{кр}. На II этапе исследования количество случаев ПХБП, выявленное по sCr, увеличилось до

Таблица 2. Динамика показателей СКФ_{цис} и цистатина С в подгруппах А и Б на этапах исследования

Показатели		СКФ _{кр} мл/мин/1,73 м ² (исходно)	СКФ _{цис1} мл/мин/1,73 м ² (1-е сутки)	СКФ _{цис2} мл/мин/1,73 м ² (10-е сутки)	Цистатин С, мг/л (1-е сутки)	Цистатин С, мг/л (10-е сутки)
Группы						
1-я	подгруппа А	73,0 (67,0; 78,5)	74,5 (67,4; 78,2); $p_1=0,17$; $p_2<0,001$	72,6 (69,4; 77,5); $p_1=0,32$; $p_2<0,001$	1,04 (0,97; 1,12); $p_2<0,001$	1,05 (0,98; 1,09); $p_2<0,001$
	подгруппа Б		41,6 (40,3; 45,9); $p_1<0,001$	41,6 (39,8; 43,5); $p_1<0,001$	1,75 (1,60; 1,80)	1,74 (1,68; 1,81)
2-я	подгруппа А	53,0 (47,5; 55,0)	53,2 (51,1; 55,1); $p_1=0,98$; $p_2<0,001$	55,7 (51,9; 58,1); $p_1=0,09$; $p_2<0,001$	1,39 (1,35; 1,44); $p_2<0,001$	1,34 (1,28; 1,42); $p_2<0,001$
	подгруппа Б		33,3 (30,7; 38,9); $p_1<0,001$	31,4 (27,8; 33,3); $p_1<0,001$	2,13 (1,87; 2,29)	2,25 (2,13; 2,50)
3-я	подгруппа А	39,0 (36,3; 42,0)	38,5 (35,8; 42,3); $p_1=0,87$; $p_2<0,001$	41,5 (39,7; 44,0); $p_1=0,46$; $p_2<0,001$	1,94 (1,81; 2,09); $p_2<0,001$	1,95 (1,85; 2,11); $p_2<0,001$
	подгруппа Б		25,3 (21,0; 27,0); $p_1<0,001$	24,0 (21,3; 26,0); $p_1<0,001$	2,93 (2,87; 3,21)	3,04 (2,74; 3,05)
4-я	подгруппа А	27,5 (24,3; 29,0)	26,0 (23,0; 27,3); $p_1=0,11$; $p_2<0,001$	26,8 (24,0; 29,0); $p_1=0,09$; $p_2<0,001$	2,63 (2,31; 2,80); $p_2<0,001$	2,71 (2,66; 2,91); $p_2<0,001$
	подгруппа Б		17,0 (16,0; 17,0); $p_1<0,001$	18,0 (15,5; 20,0); $p_1<0,001$	3,63 (3,42; 3,81)	3,72 (3,44; 4,16)

Примечание. p_1 – достоверность различия показателя с исходным уровнем; p_2 – достоверность различия показателя в подгруппах А и Б одной группы.

10 (25,7%). ПХБП, зафиксированное по СКФ_{кр} на I этапе, сохранялось у 3 пациентов на II этапе исследования. У 2 больных показатель восстановился до исходного уровня, и они были переведены в подгруппу А. В подгруппе Б СКФ_{кр} была достоверно ниже на 36,1% по сравнению с исходным показателем (см. табл. 1) и на 28,9% ниже, чем в подгруппе А на этом же этапе исследования. Динамики по сравнению с предыдущим этапом не установлено. Уровень sCr был выше на 29,1% по сравнению с исходным ($p<0,001$) и на 27,9%, чем в подгруппе А ($p<0,001$). В подгруппе А СКФ_{кр} на 10-е сутки была достоверно меньше на 7,5% по сравнению с исходным (не соответствовало критериям ПХБП) и не имела различий с I этапом исследований. Оценка СКФ по уровню цистатина С на II этапе выявила 11 (28,2%) случаев ПХБП, подтвердив все случаи, установленные при оценке по уровню sCr (рис. 2). У 3 пациентов на этом этапе СКФ_{цис} восстановилась до исходного уровня СКФ_{кр}, и они были переведены в подгруппу А. Одновременно зафиксировано 4 новых случая ПХБП, 3 из которых были подтверждены двумя методами. У всех пациентов 1-й группы, попавших в подгруппу Б на I и II этапах исследования, СКФ_{цис} была на одном уровне на всех этапах исследования и достоверно ниже исходного показателя и показателя в подгруппе А в это же время (см. табл. 2). Уровень цистатина С у этих пациентов также не изменялся по сравнению с предыдущим этапом. Оценка СКФ разными методами в подгруппе Б показала, что СКФ_{цис} была ниже на 14,6%, чем СКФ_{кр}. В подгруппе А отрицательной динамики по СКФ_{цис} и уровню цистатина на II этапе исследования не наблюдалось. Между подгруппами установлены достоверные отличия, указывающие на сохранение функции почек в подгруппе А и наличие ПХБП в подгруппе Б.

Во 2-й группе на I этапе исследования 3 (9,4%) пациента попали в подгруппу Б по результатам оценки СКФ по уровню sCr. Достоверное снижение СКФ_{кр} произошло в среднем на 37,9% по сравнению с исходным показателем (см. табл. 1) и было ниже показателя СКФ_{кр} на 38,5% по сравнению с подгруппой А ($p<0,001$). Уровень sCr в подгруппе Б возрастал на 30,6% ($p<0,001$) и был достоверно выше на 29,4%, чем в подгруппе А, где показатели СКФ_{кр} и sCr не отличались от исходного уровня. Оценка СКФ по уровню цистатина С на этом этапе выявила 12 (37,5%) случаев ПХБП (см. рис. 1), включая 3 случая, установленные

при оценке по уровню sCr. Достоверное снижение СКФ_{цис} произошло на 36,9% от исходного показателя (см. табл. 2). СКФ при оценке разными методами на I этапе исследования в подгруппе Б была одинаковой. В подгруппе А показатели СКФ_{цис} и СКФ_{кр} не отличались. На II этапе исследования количество случаев ПХБП, выявленное по sCr, увеличилось до 10 (31,3%). ПХБП, установленное по СКФ_{кр} на I этапе, сохранялось у 2 пациентов на II этапе исследования. У 1-го СКФ_{кр} восстановилась до исходного уровня, что позволило перевести его в подгруппу А. В подгруппе Б по сравнению с исходным показателем СКФ_{кр} была достоверно ниже на 41,5% (см. табл. 1) и на 41,5%, чем в подгруппе А на этом же этапе исследования. Уровень sCr был выше на 29,0% по сравнению с исходным и на 30,8%, чем в подгруппе А. Показатели СКФ_{кр} и sCr в подгруппе А на 10-е сутки не отличались от исходных и I этапа исследования. Оценка СКФ по уровню цистатина С на II этапе выявила 12 (37,5%) случаев ПХБП, подтвердив случаи, установленные при оценке по уровню sCr (см. рис. 2). У 2 пациентов, попавших в подгруппу Б на I этапе, наблюдалась положительная динамика на II этапе, позволившая перевести их в подгруппу А. Одновременно были выявлены 2 новых случая ПХБП (не подтвержденные альтернативным методом). У всех пациентов 2-й группы, попавших в подгруппу Б на I и II этапах исследования, СКФ_{цис} была на одном уровне на всех этапах исследования и достоверно ниже исходного и показателя в подгруппе А в это же время (см. табл. 2). Уровень цистатина С в подгруппе также не изменялся по сравнению с предыдущим этапом. Оценка СКФ разными методами в подгруппе Б не показала достоверных отличий. В подгруппе А отрицательной динамики по СКФ_{цис} и уровню цистатина С на II этапе исследования не наблюдалось. Между подгруппами 2-й группы установлены достоверные отличия, указывающие на сохранение функции почек в подгруппе А и наличие ПХБП в подгруппе Б.

В 3-й группе на I этапе исследования 3 (9,1%) пациента попали в подгруппу Б по результатам оценки СКФ по уровню sCr (см. рис. 1). Достоверное снижение СКФ_{кр} произошло в среднем на 38,5% по сравнению с исходным показателем (см. табл. 1) и было ниже показателя СКФ_{кр} на 37,7% по сравнению с подгруппой А ($p<0,001$). Уровень sCr в подгруппе Б возрастал на 31,4% ($p<0,001$) и был достоверно выше на 31,1%, чем в подгруппе А, где показатели

Рис. 1. Количество случаев ОПП на I этапе исследования, установленных разными методами.

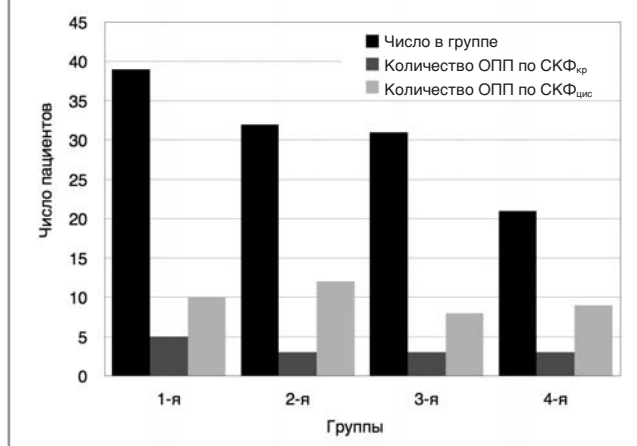
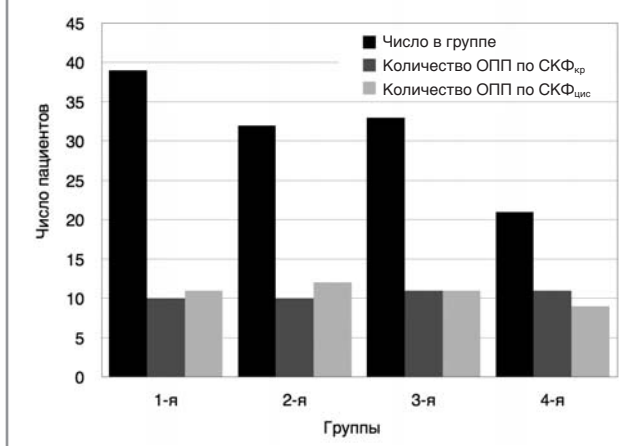


Рис. 2. Количество случаев ОПП на II этапе исследования, установленных разными методами.



СКФ_{кр} и sCr не отличались от исходного уровня. Оценка СКФ по уровню цистатина С на этом этапе выявила 8 (24,3%) случаев ПХБП, включая 3 случая, установленных при оценке по уровню sCr. Снижение СКФ_{цис} произошло на 35,2% от исходного показателя ($p < 0,001$). СКФ при оценке разными методами на I этапе исследования в подгруппе Б была одинаковой. В подгруппе А показатели СКФ_{цис} и СКФ_{кр} не отличались на I этапе исследования. На II этапе исследования количество случаев ПХБП, выявленное по sCr, увеличилось до 11 (33,4%). ПХБП, установленное по СКФ_{кр} на I этапе, сохранялось у всех пациентов на II этапе исследования. В подгруппе Б по сравнению с исходным показателем СКФ_{кр} была достоверно ниже на 35,1 и 33,8%, чем в подгруппе А на этом же этапе исследования. Динамики по сравнению с предыдущим этапом не наблюдалось. Уровень sCr был достоверно выше на 44,6% по сравнению с исходным (см. табл. 1) и на 44,0%, чем в подгруппе А. Показатели СКФ_{кр} и sCr в подгруппе А на 10-е сутки не отличались от исходных и от I этапа исследования. Оценка СКФ по уровню цистатина С на II этапе выявила 11 случаев ПХБП (33,4%), подтвердив все случаи, установленные при оценке по уровню sCr (см. рис. 2). У всех пациентов, попавших в подгруппу Б на I этапе, положительной динамики на II этапе не наблюдалось. СКФ_{цис} в подгруппе Б была на том же уровне, что и на предыдущем этапе исследования, достоверно ниже исходного показателя и показателя в подгруппе А в это же время (см. табл. 2). Уровень цистатина С в подгруппе также не изменялся по сравнению с предыдущим этапом. Применение разных методов изучения СКФ в подгруппе Б на II этапе исследования не показало достоверных отличий. В подгруппе А отрицательной динамики по СКФ_{цис} и уровню цистатина на II этапе исследования не наблюдалось. Между подгруппами 3-й группы установлены достоверные отличия, указывающие на сохранение функции почек в подгруппе А и наличие ПХБП в подгруппе Б.

В 4-й группе на I этапе исследования 3 (14,3%) пациента попали в подгруппу Б по результатам оценки СКФ по уровню sCr (см. рис. 1). Достоверное снижение СКФ_{кр} произошло в среднем на 38,2% по сравнению с исходным показателем (см. табл. 1) и было ниже показателя СКФ_{кр} на 39,7% по сравнению с подгруппой А ($p < 0,001$). Уровень sCr в подгруппе Б возрастал на 45,2% ($p < 0,001$) и был достоверно выше на 42,8%, чем в подгруппе А, где показатели СКФ_{кр} и sCr не отличались от исходного уровня. Оценка СКФ по уровню цистатина С на этом этапе выявила 9 (42,9%) случаев ПХБП, включая 3 случая, установленных при оценке по уровню sCr. Достоверное снижение СКФ_{цис} произошло на 38,2% от исходного показателя (см. табл. 2). СКФ при оценке разными методами на I этапе исследова-

ния в подгруппе Б была одинаковой. В подгруппе А показатели СКФ_{цис} и СКФ_{кр} не отличались на I этапе исследования. На II этапе исследования количество случаев ПХБП, выявленное по sCr, увеличилось до 11 (52,3%). ПХБП, установленное по СКФ_{кр} на I этапе, сохранялось у всех пациентов на II этапе исследования. В подгруппе Б по сравнению с исходным показателем СКФ_{кр} была достоверно ниже на 36,4 и 37,0%, чем в подгруппе А на этом же этапе исследования. Динамики по сравнению с предыдущим этапом не наблюдалось (см. табл. 1). Уровень sCr был выше на 48,2% по сравнению с исходным и на 44,1%, чем в подгруппе А. Показатели СКФ_{кр} и sCr в подгруппе А на 10-е сутки не отличались от исходных и I этапа исследования. Оценка СКФ по уровню цистатина С на II этапе подтвердила все 9 случаев ПХБП, установленные по этому показателю на I этапе исследования (см. рис. 2), но не подтвердила 2 случая, установленных по sCr на II этапе. У всех пациентов, попавших в подгруппу Б на I этапе, положительной динамики на II этапе не наблюдалось. СКФ_{цис} в подгруппе Б была на том же уровне, что и на предыдущем этапе исследования, достоверно ниже исходного и показателя в подгруппе А в это же время (см. табл. 2). Уровень цистатина С в подгруппе также не изменялся по сравнению с предыдущим этапом. Оценка СКФ разными методами в подгруппе Б не продемонстрировала достоверных отличий в 9 случаях из 11. В подгруппе А отрицательной динамики по СКФ_{цис} и уровню цистатина на II этапе исследования не наблюдалось. Между подгруппами 4-й группы установлены достоверные отличия, указывающие на сохранение функции почек на уровне исходных показателей в подгруппе А и наличие ПХБП в подгруппе Б.

Обсуждение

На I этапе (поступление в стационар) среди всех пациентов ПХБП установлено в 39 случаях, в том числе по двум показателям СКФ у 14 (11,2%) пациентов и 25 (20,0%) – по одному показателю СКФ_{цис}. На II этапе (выписка из стационара) оба показателя СКФ восстановились в 3 (2,4%) случаях. Изолированно сниженная СКФ_{цис} восстановилась в 2 (1,6%) случаях, альтернативный показатель при этом не указывал на ПХБП. Таким образом, купирование ОДХСН позволило предотвратить ПХБП у 5 пациентов из 39. На II этапе было установлено 28 новых случаев снижения СКФ_{кр} и 8 – СКФ_{цис}. Всего на II этапе среди всех пациентов ПХБП установлено в 45 (36,0%) случаях, по двум показателям у 40 (27,2%) человек. При этом все случаи изолированного снижения СКФ_{цис} на I этапе (сохранившиеся на II этапе) сопровождалось снижением СКФ_{кр} на II этапе (26 случаев). Это указало на более раннюю реакцию изменения уровня цистатина С при ПХБП. Таким образом,

определение уровня цистатина С позволяет выявить ПХБП на ранних стадиях в 2,4 раза больше, чем определение уровня sCr. Изолированное снижение СКФ_{кр} на II этапе исследования зафиксировано у 2 пациентов, изолированное снижение СКФ_{цис} – у 3 (1,6 и 2,4% соответственно).

Выводы

1. Оценка СКФ по показателю уровня цистатина С сыворотки позволила выявить ПХБП на ранних стадиях у пациентов с ОДХСН в 2,4 раза чаще, чем оценка по sCr.
2. ПХБП, зафиксированное по изолированному изменению уровня цистатина С при поступлении в стационар и сохранившееся до выписки, подтверждалось повышением sCr при выписке в 100% случаев.

Литература/References

1. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Сердечная недостаточность. 2017; 18 (1): 3–40. / Mareev V.Iu., Fomin I.V., Ageev F.T. i dr. Klinicheskie rekomendatsii. Khronicheskaja serdechnaja nedostatochnost' (KhSN). Serdechnaja nedostatochnost'. 2017; 18 (1): 3–40. [in Russian]
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Inter (Suppl.) 2013; 3: 1–150.
3. Искендеров Б.Г. Кардиоренальный синдром у кардиологических больных. Монография. Пенза, 2014. / Iskenderov B.G. Kardiorenal'nyi sindrom u kardiologicheskikh bol'nykh. Monografiia. Penza, 2014. [in Russian]
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. Рос. кардиол. журн. 2017; 1 (141): 7–81. / Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. Rekomendatsii ESC po diagnostike i lecheniiu ostroi i khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. Ros. kardiolog. zhurn. 2017; 1 (141): 7–81. [in Russian]
5. Урясьев О.М., Дубинина И.И., Берстнева С.В. Исследование цистатина С при хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа. Мед. вестн. Северного Кавказа. 2016; 11 (4): 537–9. / Urias'ev O.M., Dubinina I.I., Berstneva S.V. Issledovanie tsistatina S pri khronicheskoi bolezni pochek u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa. Med. vestn. Severnogo Kavkaza. 2016; 11 (4): 537–9. [in Russian]
6. Кузнецова Т.Е., Боровкова Н.Ю. Цистатин С в диагностике хронической болезни почек в клинической практике. Архив внутренней медицины. 2014; 6 (20): 38–41. / Kuznetsova T.E., Borovkova N.Iu. Tsistatin S v diagnostike khronicheskoi bolezni pochek v klinicheskoi praktike. Arkhiv" vnutrennei meditsiny. 2014; 6 (20): 38–41. [in Russian]
7. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш. и др. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Ч. 1. Нефрология. 2016; 20 (1): 79–104. / Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Rumiantsev A.Sh. i dr. Natsional'nye rekomendatsii. Ostroe povrezhdenie pochek: osnovnye printsipy diagnostiki, profilaktiki i terapii. Ch. 1. Nefrologiia. 2016; 20 (1): 79–104. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Давыдов Владимир Валентинович – д-р мед. наук, проф. каф. анестезиологии, реаниматологии и клинической фармакологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ. E-mail: 6davv@mail.ru

Арехина Екатерина Леонидовна – зам. глав. врача КГБУЗ ГБ №8. E-mail: arehina_katerina@mail.ru

Стратегия «одной таблетки» – основа эффективного контроля артериальной гипертензии: клинический пример

С.В.Иванова[✉], И.В.Мелехина, Е.Ю.Труш, Е.Н.Ющук, Ю.А.Васюк, Е.Г.Лобанова

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

[✉]svivanova@rambler.ru

В статье продемонстрированы основные принципы антигипертензивной терапии, отраженные в новых Рекомендациях Европейского общества по артериальной гипертензии/Европейского общества кардиологов по ведению артериальной гипертензии (2018 г.). Представлен результат собственного клинического наблюдения длительного применения фиксированной комбинированной терапии амлодипином, индапамидом, периндоприлом аргинином.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, трехкомпонентная фиксированная комбинация, Трипликсам.

Для цитирования: Иванова С.В., Мелехина И.В., Труш Е.Ю. и др. Стратегия «одной таблетки» – основа эффективного контроля артериальной гипертензии: клинический пример. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 35–38. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000041

Case Reports

Strategy “one tablet” – basis of effectiveness control arterial hypertension: clinical case

S.V.Ivanova[✉], I.V.Meleshina, E.Yu.Trush, E.N.Yushchuk, Yu.A.Vasyuk, E.G.Lobanova

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

[✉]svivanova@rambler.ru

The article demonstrates the basic principles of antihypertensive therapy, which was shown in the new European Society of Hypertension/European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension, 2018. In this article you can find the result of our own clinical observation of the long-term use of fixed combination triple drug therapy in single-pill: amlodipine, indapamide, perindopril arginine.

Key words: arterial hypertension, triple drug therapy in single-pill, Triplixam.

For citation: Ivanova S.V., Meleshina I.V., Trush E.Yu. et al. Strategy “one tablet” – basis of effectiveness control arterial hypertension: clinical case. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 35–38. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000041

В августе 2018 г. в рамках Конгресса Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) были приняты новые Рекомендации Европейского общества по артериальной гипертензии (European Society of Hypertension – ESH)/ESC по ведению артериальной гипертензии (АГ), которые внесли существенные изменения в подходы к лечению больных АГ. Экспертами ESH/ESC сделан особый акцент на целесообразность начала антигипертензивной терапии с комбинации из двух препаратов, предпочтительно в виде фиксированной комбинации (ФК). Монотерапия на старте лечения может быть выбрана лишь у пожилых и ослабленных пациентов, а также больных АГ 1-й степени с низким сердечно-сосудистым риском [1]. Среди рекомендованных комбинаций остались сочетания блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина с антагонистами кальция или тиазидными/тиазидноподобными диуретиками (ТД), предпочтительно в одной таблетке (класс показаний I, уровень доказанности A). При неэффективности двухкомпонентной терапии должен быть назначен третий антигипертензивный препарат.

В качестве базовой сохраняет свои приоритеты тройная комбинация блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина, антагонистов кальция с тиазидными диуретиками (класс показаний I, уровень доказанности A). Если целевые уровни АД не достигаются на трехкомпонентной терапии, рекомендовано присоединение малых доз спиронолактона. При его непереносимости могут быть использованы эпле-

ренон или амилорид, высокие дозы тиазидных диуретиков, петлевые диуретики. К терапии также могут быть добавлены β- или α-адреноблокаторы [1]. В качестве первичной цели рекомендовано достижение целевого уровня артериального давления (АД) <140/90 мм рт. ст. у всех пациентов (класс показаний I, уровень доказанности A). При условии хорошей переносимости терапии у большинства пациентов рекомендовано дальнейшее снижение АД до 130/80 мм рт. ст. или ниже (класс показаний I, уровень доказанности A). В качестве целевого уровня диастолического АД (ДАД) рекомендованы значения ниже 80 мм рт. ст. у всех пациентов с АГ независимо от уровня сердечно-сосудистого риска или коморбидных состояний. При этом целевой уровень АД должен быть достигнут не позднее, чем через 3 мес от начала лечения.

Основным аргументом для использования комбинированной терапии в качестве начальной стратегии являются более быстрое достижение целевых значений АД [1]. Высокая потребность в комбинированной терапии связана с тем, что в большинстве случаев к развитию АГ приводит несколько патофизиологических механизмов [2, 3]. В таких ситуациях применение комбинированной терапии позволяет, с одной стороны, быстрее достичь целевого АД, а с другой – минимизировать количество побочных эффектов [4, 5]. Одной из важнейших составляющих успешного контроля АД названа приверженность пациентов лечению [1]. В этом отношении комбинации двух или более антигипертензивных препаратов, объединенных в одной таблетке, имеют преимущества перед свободными комбинациями.

В качестве клинического примера приводим историю болезни пациентки А. 57 лет, которая обратилась за медицин-

Рис. 1. Данные СМАД у пациентки А. 57 лет исходно на фоне терапии свободной комбинацией фозиноприла 40 мг/сут и амлодипина 5 мг/сут.

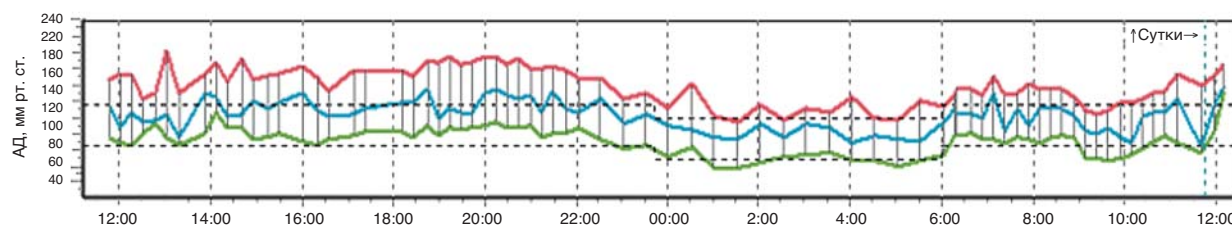
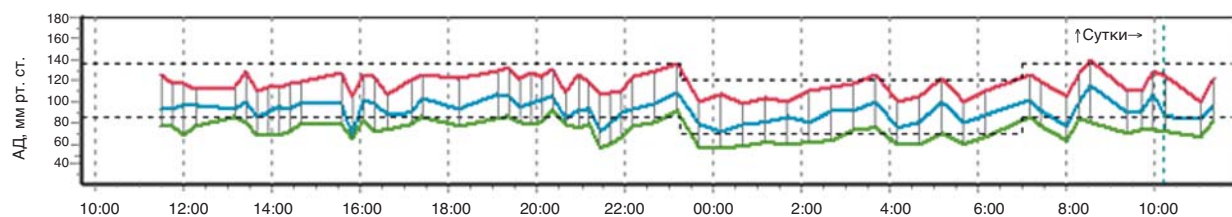


Рис. 2. Данные СМАД у пациентки А. 57 лет на фоне 6 мес терапии ФК амлодипина 10 мг, индапамида 1,25 мг, периндоприла аргинина 5 мг.



ской помощью в клинко-диагностический центр при Городской клинической больнице им. братьев Бахрушиных с жалобами на периодическую головную боль в затылочной и височной областях, шум в ушах, возникающие при повышении АД > 160/95 мм рт. ст., общую слабость, ухудшение памяти. Повышение АД отмечает на протяжении 7 лет с максимальными цифрами до 190/110 мм рт. ст. В последние 6 мес принимает фозиноприл 20 мг 2 раза в сутки, амлодипин 5 мг вечером. Со слов пациентки, регулярный самоконтроль АД не проводит, в связи с «забывчивостью» может пропустить прием одного из антигипертензивных препаратов. Два года назад диагностирован сахарный диабет 2-го типа, по поводу чего наблюдается у эндокринолога, регулярно принимает метформин 1000 мг/сут. Вредные привычки: курение и употребление алкоголя отрицает. Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям не отягощена.

Объективно: состояние удовлетворительное, рост 164 см, масса тела 82 кг, индекс массы тела 30,5 кг/м², окружность талии 98 см. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Периферических отеков нет. Частота дыхательных движений – 16 в 1 мин. Над всей поверхностью легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, акцент II тона над аортой, ритм правильный, частота сердечных сокращений 66 уд/мин. АД на правой руке 166/98 мм рт. ст., на левой – 162/92 мм рт. ст. Живот увеличен в размере за счет подкожно-жировой клетчатки, при пальпации мягкий, безболезненный. Размеры печени по Курлову 10×8×7 см. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон.

При лабораторном исследовании клинического анализа крови и мочи значимых отклонений от референсных значений не выявлено. По результатам биохимического анализа крови выявлена гипергликемия до 6,8 ммоль/л, гликированный гемоглобин – 6,5%, дислипидемия с повышением уровня общего холестерина до 6,2 ммоль/л, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) 4,3 ммоль/л, липопротеинов высокой плотности 0,75 ммоль/л, триглицеридов 1,8 ммоль/л. Креатинин – 75 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI – 77 мл/мин/1,73 м².

На электрокардиограмме ритм синусовый, частота сердечных сокращений 60 уд/мин, электрическая ось сердца горизонтальная. PQ 170 мс, QRS 86 мс, QTc 396 мс. Гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) по вольтажным критериям не выявлено.

По результатам суточного мониторирования АД (СМАД), выполненного на фоне принимаемых препаратов в течение суток, была зарегистрирована систоло-диастолическая АГ с избыточным снижением АД в ночные часы по типу овер-диппер (рис. 1). Среднее АД в дневные часы составило 166/95 мм рт. ст., среднее ночное АД – 130/68 мм рт. ст. Индекс времени гипертензии в дневные часы для систолического АД (САД) – 95%, для ДАД – 83%, в ночные часы для САД – 78%, ДАД – 42%. Отмечены повышение вариабельности САД в дневные часы до 19 мм рт. ст. (N < 15 мм рт. ст.), повышение величины и скорости утреннего подъема САД и ДАД, увеличение пульсового АД до 69 мм рт. ст. (N ≤ 53 мм рт. ст.). При анализе центрального АД в течение суток его средние показатели составили 151/95 мм рт. ст., что соответствует повышенному АД. Суточный анализ параметров жесткости артериальной стенки выявил увеличение скорости пульсовой волны до 11,6 м/с, аортального индекса аугментации до 21% (N < 10%).

По данным трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ), индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ составил 106 г/м², индекс относительной толщины стенок 0,43, что соответствует концентрической гипертрофии ЛЖ. Выявлены признаки нарушения диастолической функции ЛЖ: E/A 1,0 см/с, DTE 243 мс, e' септ. 6 см/с, e' лат. 9 см/с, e' ср. 7 см/с, E/e' 10, индексированный объем левого предсердия 36 мл/м². Глобальная систолическая функция ЛЖ сохранена, фракция выброса ЛЖ 63%. Структурно-функциональные показатели правых отделов сердца в пределах нормальных величин.

При проведении объемной сфигмографии на приборе сердечно-сосудистого скрининга VaSera-1500 зарегистрировано увеличение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (cardio-ankle vascular index – CAVI) справа до 9,6, слева до 9,3, повышение пульсового давления справа до 78 мм рт. ст., слева до 76 мм рт. ст.; расчетный сосудистый возраст превысил паспортный на 15 лет, что в целом свидетельствовало о повышении системной артериальной жесткости. Нормальные значения лодыжечно-плечевого и пальце-плечевого индексов свидетельствовали об отсутствии гемодинамически значимых окклюзирующих процессов в артериях нижних конечностей, что было подтверждено при проведении цветового дуплексного сканирования артерий нижних конечностей.

По данным цветового дуплексного сканирования экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий вы-

явлены признаки минимального атеросклероза: атеросклеротические бляшки в бифуркации правой общей сонной артерии и бифуркации плечеголового ствола с переходом на устье правой подключичной артерии, стенозирующие просвет сосуда по диаметру до 20%. Эхопризнаки гипертонического макроангиопатии с формированием гемодинамически незначимых артериальных деформаций.

У пациентки была диагностирована АГ II стадии, 3-й степени, сердечно-сосудистый риск очень высокий. Сахарный диабет 2-го типа, целевое значение гликированного гемоглобина 7,0%. Дислипидемия. Ожирение 1-й степени. Хроническая болезнь почек II стадии. Атеросклероз брахиоцефальных артерий.

Рекомендовано: диета с ограничением поваренной соли до 3 г/сут, жиров (преимущественно животного происхождения), легкоусвояемых углеводов, повышение физической активности, снижение массы тела. Учитывая степень АГ, тип суточного профиля АД, очень высокий сердечно-сосудистый риск, наличие сопутствующего сахарного диабета 2-го типа, низкую комплаентность, пациентке была назначена комбинированная антигипертензивная терапия ФК, содержащей 10 мг амлодипина, 1,25 мг индапамида, 5 мг периндоприла аргинина в одной таблетке в виде оригинального препарата Трипликсам однократно утром, аторвастатин 20 мг/сут, рекомендовано продолжить прием метформина 1000 мг/сут.

На фоне регулярного приема препаратов пациентка отметила улучшение самочувствия, стала более активна в физическом и интеллектуальном плане, головные боли не беспокоили. Уже на 1-м месяце лечения достигнут целевой уровень АД. Так, по данным домашнего самоконтроля среднее АД через 1 мес составило 133/80 мм рт. ст., 3 мес – 125/80 мм рт. ст., 6 мес – 120/75 мм рт. ст. По офисным данным через 1 мес было зарегистрировано 135/80 мм рт. ст., 3 мес – 130/80 мм рт. ст., 6 мес – 115/70 мм рт. ст.

По данным биохимического анализа крови уровень гликемии остался прежним и составил 6,9 ммоль/л, гликированный гемоглобин 6,8%, отмечено снижение уровня общего холестерина до 3,7 ммоль/л, ЛПНП до 2,3 ммоль/л, липопротеинов высокой плотности 1,05 ммоль/л, триглицеридов 1,8 ммоль/л. Креатинин 80 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ значимо не изменилась и составила 73 мл/мин/1,73 м².

По результатам СМАД в амбулаторных условиях на фоне 6-месячной регулярной терапии ФК (амлодипин 10 мг, индапамид 1,25 мг, периндоприла аргинин 5 мг) отмечено достижение целевых цифр АД в течение суток (рис. 2). Среднее АД в дневные часы составило 120/78 мм рт. ст., в ночные часы – 108/62 мм рт. ст., среднее центральное АД – 119/76 мм рт. ст. Отмечена нормализация индекса времени гипертензии в течение суток, вариабельности, величины и скорости утреннего подъема АД, типа его суточной кривой с адекватным снижением в ночные часы (тип диппер). При анализе показателей ригидности артериальной стенки отмечены тенденция к уменьшению скорости распространения пульсовой волны до 11,3 м/с, нормализация пульсового АД до 44 мм рт. ст.

При проведении объемной сфигмографии в процессе лечения уже через 3 мес наблюдаются уменьшение САВИ (справа до 8,9, слева до 8,8), уменьшение сосудистого возраста (справа и слева – 60–64 года), нормализация уровня САД, ДАД и пульсового АД, через 6 мес отмечаются дальнейшее улучшение показателей сосудистой жесткости в виде нормализации САВИ (справа 7,7; слева 7,6), соответствие сосудистого и паспортного возраста справа и слева.

По данным ЭхоКГ наблюдались нормализация ИММ ЛЖ до 84 г/м², индекса относительной толщины стенок ЛЖ – до 0,36, индексированного объема левого предсердия – до 29 мл/м², улучшение показателей диастолической

функции ЛЖ: E/A 1,4, DTE 225 мс, $e'_{\text{септ.}}$ 7 см/с, $e'_{\text{лат.}}$ 12 см/с, $e'_{\text{сп.}}$ 9,5 см/с, E/e' 8.

Побочных эффектов от проводимой медикаментозной терапии за 6 мес наблюдения выявлено не было. Пациентке в качестве антигипертензивной терапии рекомендовано продолжить дальнейшее лечение препаратом Трипликсам (ФК, содержащей 10 мг амлодипина, 1,25 мг индапамида, 5 мг периндоприла аргинина), метформином 1000 мг/сут. Для достижения целевого значения ЛПНП <1,8 ммоль/л рекомендовано увеличить дозу аторвастатина до 40 мг/сут с последующим контролем липидного профиля.

Заключение

В многочисленных рандомизированных клинических и наблюдательных исследованиях продемонстрированы терапевтическая эффективность и безопасность ФК периндоприла, индапамида и/или амлодипина в лечении больных АГ. Стабильность и сбалансированность всех компонентов по биодоступности и продолжительности действия, разные, но при этом взаимодополняющие механизмы действия, а также ряд дополнительных свойств позволяют использовать их в качестве комбинированной антигипертензивной терапии у больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. В приведенном нами клиническом примере продемонстрированы результаты длительного приема препарата Трипликсам у пациентки с АГ и сахарным диабетом 2-го типа. На фоне приема препарата уже через месяц отмечены достижение и дальнейшее стабильное удержание целевых значений АД как по результатам его самоконтроля, так и по данным офисного измерения; нормализация суточного профиля, вариабельности, величины и скорости утреннего подъема АД, пульсового и центрального АД с достижением целевых значений САД и ДАД по результатам СМАД. Кроме того, регулярный прием ФК амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина сопровождался нормализацией ИММ ЛЖ и улучшением показателей диастолической функции ЛЖ

по данным ЭхоКГ, что подтверждает кардиопротективное действие препарата. Сочетание трех основных компонентов лечения АГ в одной таблетке способствовало не только более эффективному контролю АД, снижению кардиоваскулярных рисков, но и повышению приверженности пациентки лечению. Этот факт особенно актуален для пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, которым кроме адекватной многокомпонентной антигипертензивной терапии, как правило, требуется дополнительное назначение препаратов для лечения и профилактики ассоциированных клинических состояний.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018; 39: 3021–104.
- Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. и др. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертонии». Кардиол. вестн. 2015; 1: 5–30. / Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Zhernakova Yu.V. i dr. Klinicheskie rekomendatsii "Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii". Kardiolog. vestn. 2015; 1: 5–30. [in Russian]
- Карпов Ю.А. Новые рекомендации по артериальной гипертонии РМОАГ/ВНОК 2010 г.: вопросы комбинированной терапии. РМЖ. Кардиология (Прил.). 2010; 22: 1290–7. / Karpov Yu.A. Novye rekomendatsii po arterial'noi gipertenzii RMOAG/VNOK 2010 g.: voprosy kombinirovannoi terapii. RMZh. Kardiologiya (Pril.). 2010; 22: 1290–7. [in Russian]
- Gradman AH, Parisé H, Lefebvre P et al. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. Hypertension. 2013; 61 (2): 309–18.
- Морозова Т.Е., Андреев С.С. Фиксированные комбинации в лечении артериальной гипертонии – реальный путь улучшения контроля артериального давления. Системные гипертонии. 2015; 15 (3): 25–9. / Morozova T.E., Andreev S.S. Fixed dose combinations for the treatment arterial hypertension: the real way to improve control. Systemic Hypertension. 2015; 15 (3): 25–9. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Иванова Светлана Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: svivanova@rambler.ru
 Мелехина Инна Валерьевна – аспирант каф. клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: melekhinaiv@yandex.ru
 Труш Екатерина Юрьевна – аспирант каф. клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: trush-1986@bk.ru
 Ющук Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: ndlena@mail.ru
 Васюк Юрий Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», засл. врач РФ. E-mail: yvasyuk@yandex.ru
 Лобанова Елена Георгиевна – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: e.g.lobanova@mail.ru

Эффективность плазмафереза у пациентов с аритмиями и синдромом дилатационной кардиомиопатии иммуновоспалительного генеза

В.А.Куликова^{✉1}, А.В.Недоступ¹, О.В.Благова¹, В.А.Зайденов², А.Г.Куприянова³, И.А.Нечаев¹, А.А.Рагимов¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И.Шумакова» Минздрава России. 123182, Россия, Москва, ул. Щукинская, д. 1;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

✉ kulikova-victoria@mail.ru

Цель – изучить эффективность плазмафереза (ПФ) в качестве основного вида патогенетического лечения или в сочетании с иммуносупрессивной терапией у больных с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) и аритмиями иммуновоспалительного генеза.

Материалы и методы. В исследование были включены 20 больных с аритмическим вариантом миокардита – с наджелудочковой/желудочковой экстрасистолией более 3000 в сутки ($n=3/8$) и мерцательной аритмией ($n=9$); 14 пациентов с синдромом ДКМП (конечный диастолический размер левого желудочка – $6,3\pm 0,6$ см, фракция выброса – ФВ $33,5\pm 8,1\%$). Критерием включения было повышение титров хотя бы 2 видов антикардиальных антител в 2 и более раза. Миокардит диагностирован с применением биопсии миокарда, магнитно-резонансной томографии, мультиспиральной компьютерной томографии, скintiграфии, для исключения ишемической природы ДКМП дополнительно выполнялась коронарография. Проведен курс дискретного ПФ. Динамика оценивалась через 6 и 12 мес.

Результаты. В обеих группах отмечено достоверное снижение титров антикардиальных антител непосредственно после ПФ и при контрольных исследованиях ($p<0,05$). У больных с аритмиями хороший эффект (уменьшение количества экстрасистол и частоты мерцательной аритмии на 75% и более) отмечен у 65% больных основной группы. Предиктором эффективности ПФ был титр специфического антиядерного фактора от 1:40 и более (чувствительность – 92,3%, специфичность – 71,4%, площадь под кривой AUC – 0,813, $p<0,05$). Метилпреднизолон назначен 45% больным после ПФ в дозе 8 [4; 16] мг в день. У больных с синдромом ДКМП получено достоверное ($p<0,05$) возрастание ФВ (до $41,4\pm 8,2\%$ и $46,3\pm 12,7\%$) и дистанции теста с 6-минутной ходьбой. Хороший эффект (возрастание ФВ на 10% и более) отмечен у 50% пациентов. Предиктором эффективности ПФ стало систолическое давление в легочной артерии 28,5 мм рт. ст. и более (чувствительность – 100%, специфичность – 71,4%, площадь под кривой AUC – 0,893, $p<0,05$). После ПФ метилпреднизолон назначен 43% больных в средней дозе 8 [8; 17,25] мг/сут.

Заключение. Хороший клинический ответ на ПФ отмечен у 65% больных с аритмиями и у 50% пациентов с синдромом ДКМП иммуновоспалительного генеза. У больных с различными вариантами миокардита проведение ПФ повышает эффективность антиаритмической и иммуносупрессивной терапии и позволяет воздержаться от агрессивных режимов иммуносупрессии.

Ключевые слова: миокардит, дилатационная кардиомиопатия, аритмии, плазмаферез, иммуносупрессивная терапия.

Для цитирования: Куликова В.А., Недоступ А.В., Благова О.В. и др. Эффективность плазмафереза у пациентов с аритмиями и синдромом дилатационной кардиомиопатии иммуновоспалительного генеза. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 39–46. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180159

Clinical Trial

Plasmapheresis effectiveness in patients with arrhythmias and dilated cardiomyopathy syndrome of immunoinflammatory nature

V.A.Kulikova^{✉1}, A.V.Nedostup¹, O.V.Blagoval¹, V.A.Zaidenov², A.G.Kupriyanova³, I.A.Nechaev¹, A.A.Ragimov¹

¹I.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;

²V.I.Shumakov National Medical Research Center Transplantology and artificial organs of the Ministry of Health of the Russian Federation. 123182, Russian Federation, Moscow, ul. Shchukinskaya, d. 1;

³N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

✉ kulikova-victoria@mail.ru

Abstract

Objective – to study effectiveness of plasmapheresis (PH) use as the main pathogenic treatment option or combined with immunosuppressive therapy in patients with dilated cardiomyopathy (DCM) and arrhythmias of immunoinflammatory nature.

Materials and methods. The study included 20 patients with arrhythmic myocarditis – supraventricular/ventricular extrasystoles numbered more than 3000 per day ($n=3/8$) and atrial fibrillation ($n=9$); 14 patients with DCM (left ventricle end-diastolic diameter – $6,3\pm 0,6$ cm, ejection fraction – EF $33,5\pm 8,1\%$). Inclusion criterion was 2-fold or more titer increase of at least 2 types of anti-cardiac antibodies. Myocarditis was diagnosed using myocardium biopsy, magnetic resonance imaging, multispiral computed tomography, and scintiography. Coronarography was performed for ischemic nature of DCM exclusion. A course of discrete PH was performed. Patients' dynamics was estimated after 6 and 12 months.

Results. A significant decrease of anti-cardiac antibodies titers was observed in both groups of patients right after plasmapheresis and in follow-up ($p<0,05$). In patients with arrhythmias good effect (decrease of extrasystoles number and atrial fibrillation frequency by 75% and more) was observed in 65% of the study group patients. Specific antinuclear antibody titer from 1:40 and more was a predictor for PH effectiveness (sensitivity – 92.3%, specificity – 71.4%, area under curve AUC – 0.813, $p<0,05$). Methylprednisolone was administered in 45% of patients at a dose of 8 [4; 16] mg per day. In patients with DCM a significant ($p<0,05$) increase of EF (up to $41,4\pm 8,2\%$ and $46,3\pm 12,7\%$) and 6-minute walk test distance was observed. Good effect (EF increase on 10% and more) was observed in 50% of patients. Pulmonary artery systolic pressure more than 28.5 mm Hg was a predictor for PH effectiveness (sensitivity – 100%, specificity – 71.4%, area under curve AUC – 0.893, $p<0,05$).

vity – 100%, specificity – 71.4%, area under curve AUC – 0.893, $p < 0.05$). Methylprednisolone was administered in 43% of patients at a mean dose of 8 [8; 17.25] mg per day.

Conclusion. Good clinical effect of PH was observed in 65% of patients with arrhythmias and in 50% of patients with DCM syndrome of immunoinflammatory nature. In patients with different myocarditis variants PH increases effectiveness of antiarrhythmic and immunosuppressive therapy and allows to refrain from aggressive immunosuppression regimen.

Key words: myocarditis, dilated cardiomyopathy, arrhythmias, plasmapheresis, immunosuppressive therapy.

For citation: Kulikova V.A., Nedostup A.V., Blagova O.V. et al. Plasmapheresis effectiveness in patients with arrhythmias and dilated cardiomyopathy syndrome of immunoinflammatory nature. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 39–46. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180159

Введение

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) характеризуется расширением левого желудочка (ЛЖ) и его систолической дисфункцией в отсутствие признаков гипертонического сердца, клапанных пороков и ишемической болезни сердца [1]. Однако спектр причин самой ДКМП весьма широк, что позволяет рассматривать ее как синдром, и одной из наиболее частых причин является миокардит (так называемая воспалительная кардиомиопатия). При эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) миокардит был выявлен у 9–16% взрослых и у 46% детей с ДКМП [2, 3]. В другой работе морфологическое исследование выявило миокардит у 25% пациентов и у 36% реципиентов с ДКМП при трансплантации сердца [4]. В 20–67% случаев в эндомикардиальных биоптатах выявляют вирусный геном (парвовирус B19 – 36,6%, энтеровирус – 32,6%, вирус герпеса человека 6-го типа – 10,5% и аденовирус – 8,1%) [5].

Предполагаемый механизм развития воспалительной ДКМП заключается в аутоиммунном ответе, триггером которого является вирусная инфекция: вирусное повреждение кардиомиоцитов индуцирует пролиферацию антигенспецифических Т-клеток, приводящую к выработке цитотоксических Т-клеток и продукции антител. Аутоантитела против антигенов миокарда (α -миозина, β_1 -, β_2 -адренорецепторов, тропонина I, T, Na-K-аденозинтрифосфатазы, M2-мускариновых рецепторов, тяжелых цепей миозина и др.) определяются у 9–95% пациентов с ДКМП [5], что ассоциируется со снижением фракции выброса (ФВ) ЛЖ, повышением частоты развития желудочковых аритмий и мерцательной аритмии (МА), а также риска внезапной сердечной смерти [6]. Показано также, что у здоровых родственников пациентов с ДКМП наличие аутоантител к структурам сердца являлось независимым предиктором развития систолической дисфункции и расширения полости ЛЖ [5].

Ключевая роль аутоантител в развитии ДКМП стала основой для применения различных методов афереза в ее комплексном лечении. Так, иммунсорбция с удалением субкласса иммуноглобулина G₃ сопровождалась значимым улучшением функциональных показателей [7–9]. Плазмаферез (ПФ) в нескольких небольших исследованиях продемонстрировал сходный эффект [7, 10]. В целом аферез приводит к увеличению ФВ и ударного объема ЛЖ, сокращению его размеров, снижению легочного давления и функционального класса хронической сердечной недостаточности (ХСН) в течение как минимум 12 мес после процедуры, а также подавлению воспалительного процесса в миокарде по данным контрольной ЭМБ [9]. Продемонстрированы увеличение 5-летней выживаемости и снижение ежегодных экономических затрат в данной группе пациентов [7]. Проводятся также единичные попытки выявить предикторы эффективности иммунсорбции [11].

Другим нередким проявлением латентного миокардита являются аритмии, причину которых зачастую не удается установить при стандартном обследовании (в этом случае их ошибочно относят к идиопатическим). Диагноз идиопатической МА ставится до 30% больных, особенно среди лиц молодого возраста. Между тем частота миокардита при идиопатической МА составляла 21,4% в биоптатах ЛЖ и 66% – в биоптатах межпредсердной перегородки [12], при пароксизмальной наджелудочковой тахикардии – 12–20%

[13], при желудочковых аритмиях – 8–33% [13, 14]. Нарушения ритма, вызванные миокардитом, нередко отличаются устойчивостью к антиаритмическим препаратам (ААП).

В литературе практически отсутствуют данные о применении методов афереза при аритмическом варианте миокардита. В 1990-х годах одному из авторов этой статьи случайно в разговоре пришлось услышать об эффективности применения ПФ для лечения острых психотических состояний. В психиатрии этот эффект объясняют стрессорным воздействием на нервную систему. С учетом влияния нервной системы на патогенез аритмий нам представилось возможным использовать такое воздействие. Вместе с тем еще более вероятной была возможность прямого влияния измененных гуморальных характеристик крови на функциональное состояние миокарда.

Совместно с В.В.Панасюком мы (А.В.Недоступ) применили гемосорбцию для лечения медикаментознорезистентных аритмий и получили эффект более чем у 1/2 больных. Позднее не меньший эффект был получен от применения существенно более дешевого ПФ. ПФ применялся у пациентов с медикаментозно-резистентными нарушениями ритма сердца различной этиологии и был эффективен в 50% случаев, продолжительность антиаритмического эффекта составляла в среднем 3 мес, длительность его сохранения была достоверно выше при использовании ПФ на фоне медикаментозной антиаритмической терапии [15]. Однако механизм терапевтического эффекта ПФ при аритмиях остался неясным, уровень антикардиальных антител не изучался.

Таким образом, изучение эффекта ПФ при аритмиях и синдроме ДКМП иммуновоспалительного генеза, резистентных к стандартной терапии, является актуальной задачей.

Цель настоящего исследования – изучить терапевтическую эффективность ПФ в качестве основного вида патогенетического лечения или в сочетании с иммуносупрессивной терапией (ИСТ) у больных с синдромом ДКМП и нарушениями ритма сердца иммуновоспалительного генеза, резистентными к стандартному лечению.

Материалы и методы

Больные, включенные в исследование. В нерандомизированное проспективное исследование включались пациенты с аритмиями и синдромом ДКМП иммуновоспалительного генеза, которым проводилась оптимальная медикаментозная терапия не менее 3 мес до включения в исследование и курс ПФ. Группу с аритмическим вариантом миокардита составили 20 пациентов, 14 пациентов вошли в группу с синдромом ДКМП. Все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» (протокол №04-16 от 13.04.2016).

Критериями включения для обеих групп были: обнаружение хотя бы 2 из следующих маркеров – повышенных в 3 и более раза титров к антигенам эндотелия, кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры, волокон проводящей системы (от 1:160 при норме 1:40), а также антител к антигенам ядер кардиомиоцитов (специфического антиядерного фактора – АНФ), который в норме полностью отсутствует. Для пациентов с аритмиями критерием включения было наличие частой желудочковой/наджелудочковой экста-

систолии (ЖЭ/НЖЭ, более 3000 в сутки), МА (пароксизмы чаще 1 раза в месяц) или их сочетания, сохраняющихся на фоне максимально возможной для больного антиаритмической терапии. Для пациентов с синдромом ДКМП критерием включения были конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ > 5,5 см, ФВ ЛЖ ≤ 45%, ХСН не менее II функционального класса по NYHA на фоне оптимальной кардиотропной терапии, проводимой не менее 3 мес.

Критерии исключения:

- 1) противопоказания к проведению ПФ: терминальное состояние, наличие источника кровотечения, требующего хирургического лечения, возможность возникновения кровотечения (язвы, эрозии, опухоли), несанированный очаг инфекции, острая стадия гнойно-воспалительных процессов, ХСН III стадии IV функционального класса, потребность в кардиотониках, жизнеугрожающие нарушения ритма (эпизод клинической смерти, фибрилляция желудочков в анамнезе), артериальное давление ниже 90/60 мм рт. ст.;
- 2) заболевания, которые могут сопровождаться аритмиями и синдромом ДКМП: инфаркт миокарда, острый коронарный синдром давностью менее 6 мес; врожденные и ревматические пороки сердца; инфекционный эндокардит давностью менее 6 мес; тиреотоксическое, гипертоническое сердце, гипертрофия ЛЖ > 14 мм; гипертрофическая кардиомиопатия; амилоидоз, другие болезни накопления; диффузные болезни соединительной ткани; системные васкулиты; лимфопролиферативные заболевания; состояние после химиотерапии препаратами антрациклинового ряда; операция на сердце давностью менее 2 мес, включая стентирование коронарных артерий и радиочастотную абляцию (РЧА).

Методы обследования. Первичное инструментальное обследование было направлено на исключение известных причин нарушений ритма и синдрома ДКМП, верификацию диагноза миокардита и определение степени иммунной активности. Определение титров антикардиальных антител проводилось в лабораториях ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И.Шумакова» и НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е.Вельтищева методом непрямого иммуноферментного анализа. Всем больным выполнялись исследование крови на С-реактивный белок, белковые фракции (электрофорез), липидный спектр, ДНК кардиотропных вирусов (методом полимеразной цепной реакции – ПЦР), стандартные общий и биохимический анализы, электрокардиография (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, эхокардиография (ЭхоКГ). Дополнительно проведены магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с гадолинием, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) сердца с внутривенным контрастированием, скинтиграфия миокарда, коронароангиография.

Морфологическое исследование миокарда проведено 5 пациентам. Окраска микропрепаратов проводилась гематоксилин-эозином и по Ван Гизону, исследование вирусного генома в миокарде (на вирусы герпетической группы и парвовирус В19) – методом ПЦР. Неинвазивная диагностика миокардита осуществлялась с применением алгоритма диагностики, разработанного нами ранее в сопоставлении с биопсией миокарда [16], и включала оценку анамнестической триады (острое начало, связь дебюта заболевания с перенесенной инфекцией и давность менее 1 года), наличие отсроченного контрастирования по результатам МСКТ и МРТ сердца, признаки диффузного неравномерного распределения радиофармпрепарата при скинтиграфии и других критериев в сочетании с повышением уровня антикардиальных антител. В результате комплексного клинико-морфологического обследования диагноз определенного или вероятного миокардита поставлен всем больным, включенным в исследование.

Таблица 1. Исходная характеристика больных с аритмическим вариантом миокардита

Показатель	Значение
Пол (мужчины/женщины)	6/14
Возраст, лет	61,5±10,1
Гипертоническая болезнь, п	11 (55)
Давность заболевания, мес	42 [20,3; 192]
Связь с перенесенной инфекцией, п (%)	7 (35)
ЖЭ, п (%)	8 (40)
НЖЭ, п (%)	3 (15)
МА, п (%)	9 (45)
Методы обследования	
МРТ сердца, п (%)	5 (25)
МСКТ сердца, п (%)	5 (25)
Сцинтиграфия миокарда, п (%)	13 (65)
Коронарография, п (%)	7 (35)
ЭМБ/обнаружение вирусного генома в миокарде, п	0
Обнаружение вирусного генома в крови, п	0
Вирус Эпштейна–Барр, п	0
Вирус герпеса 6-го типа, п	0
Медикаментозная терапия	
Назначение ГКС до включения в исследование, п (%)	3
Назначение ГКС после включения в исследование, п/доза, мг/сут	9/8 [4; 16]
Гидроксихлорохин, п (%)	16 (80)
Азатиоприн, п (%)	4 (20)
β-Адреноблокаторы, п (%)	13 (65)
Верапамил, п	0
Соталол, п (%)	15 (75)
Амиодарон, п (%)	11 (55)
Аллапинин, п (%)	12 (60)
Этазин, п (%)	11 (55)
Хинидин, п (%)	1 (5)
Пропафенон, п (%)	6 (30)
Среднее количество антиаритмических препаратов	3 [2,3; 5]
РЧА, п (%)	2 (10)

Лечение и оценка его результатов

Всем пациентам проведен курс дискретного ПФ (центрифуга Sorvall RC 3BP+, Thermo Scientific, Германия) с удалением тромболойкослая и полного расчетного объема циркулирующей плазмы. Замещение производилось физиологическим раствором. Помимо антиаритмической и кардиотропной терапии, части больных основной группы и группы сравнения назначалась ИСТ: при этом учитывались исходная иммунная активность и ее динамика в результате ПФ (у больных основной группы). Характеристика видов медикаментозного лечения, оценка потребности в ИСТ и ее агрессивности будут представлены в разделе «Результаты».

У больных с аритмиями динамика уровня антикардиальных антител оценивалась непосредственно после ПФ, через полгода и 1 год (в среднем через 6,8±1,3 и 13,6±3,3 мес). Холтеровское мониторирование ЭКГ проведено непосредственно после ПФ, через 5,8±1,5 и 13,0±1,5 мес в основной группе. У больных с ДКМП динамика уровня антикардиальных антител оценивалась непосредственно

после ПФ, через полгода и 1 год (в среднем через $5,5 \pm 1,9$ и $12,5 \pm 1,0$ мес). Контрольная ЭхоКГ выполнялась через $4,9 \pm 2,1$ и $13,2 \pm 1,9$ мес. Для оценки толерантности к физической нагрузке пациентами выполнялся тест с 6-минутной ходьбой до ПФ, непосредственно после, через $6,6 \pm 1,5$ и $14,3 \pm 2,6$ мес.

По результатам контрольного обследования пациенты были разделены на ответивших и не ответивших на лечение. У больных с аритмическим вариантом миокардита хороший ответ на ПФ констатировали при уменьшении количества экстрасистол и/или частоты пароксизмов МА на 75% и более. У больных с синдромом ДКМП критерием хорошего ответа на ПФ было возрастание ФВ на 10% и более.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы IBM SPSS statistics v.21. Количественные признаки представлены как $M \pm SD$ (среднее ± 1 стандартное отклонение) либо в виде квартилей 50 [25; 75]. Проверка на нормальность распределения проводилась с помощью теста Шапиро–Уилка. Сравнение относительных показателей проводилось при помощи χ^2 или точного теста Фишера, а также при помощи Т-теста Стьюдента, U-теста Манна–Уитни и Уилкоксона для количественных показателей. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Для оценки прогностической значимости различных признаков использовались многофакторный анализ (метод линейной регрессии) и ROC-анализ.

Результаты

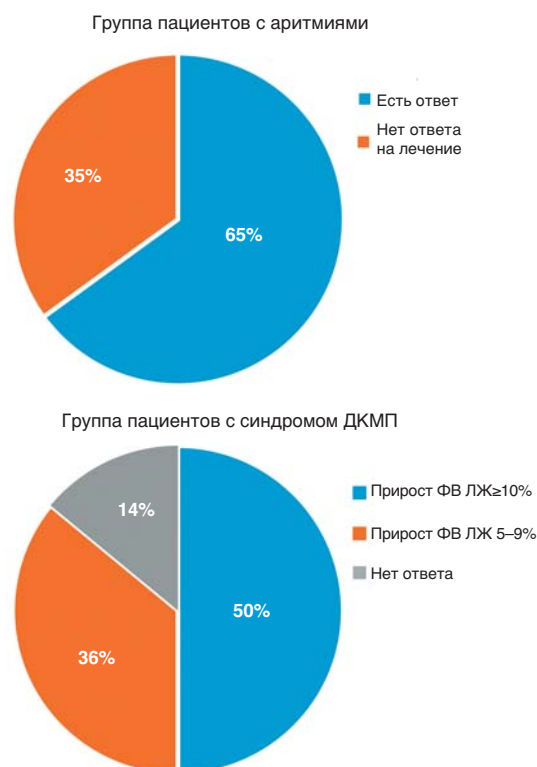
Исходная характеристика пациентов с аритмическим вариантом миокардита указана в табл. 1.

Непосредственная и отдаленная эффективность ПФ. У пациентов с аритмическим вариантом миокардита было отмечено достоверное снижение титров специфического АНФ, антител к антигенам эндотелия, гладкой мускулатуры и волокон проводящей системы непосредственно после ПФ ($p < 0,05$). При последующих контрольных исследованиях достоверного снижения уровня антител по сравнению с исходным уровнем выявлено не было, хотя пониженный уровень антител сохранялся и в сроки до $6,8 \pm 1,3$ мес (табл. 2). К годовому сроку уровень антикардиальных антител достоверно не отличался от исходного.

Клинический эффект оценивался в зависимости от преобладающего вида аритмии:

- Среди 9 больных с МА уменьшение частоты пароксизмов на 75% и более отмечено у 4 (44%); при этом у всех 4 больных приступы на фоне медикаментозной терапии прекратились полностью. Одной пациентке, не ответившей на лечение, успешно выполнена РЧА.
- У 3 больных с НЖЭ уменьшение количества экстрасистол на 75% и более, парных и групповых – на 90% и более отмечено у 2 (67%) больных; еще у одной пациентки отмечено уменьшение количества экстрасистол на 74%. У одной больной, ответившей на лечение, через 8 мес наблюдения был зарегистрирован пароксизм устойчивой желудочковой тахикардии (в зоне очагового постмио-

Рис. 1. Пациенты с аритмиями и синдромом ДКМП, ответившие и не ответившие на лечение.



кардитического склероза), по поводу чего выполнена РЧА с полным эффектом.

- Среди 8 больных с ЖЭ уменьшение количества экстрасистол на 75% и более, парных и групповых – на 90% и более отмечено у 7 (88%) больных; полное подавление аритмии зарегистрировано у 6 пациентов.

Таким образом, в целом положительный ответ на ПФ отмечен у 13 (65%) пациентов с аритмиями (рис. 1). При этом восстановился эффект ранее неэффективных ААП у 5 больных; у 4 (20%) пациентов удалось полностью отменить антиаритмическую терапию, 2 пациентам успешно выполнена РЧА. В целом антиаритмическое лечение после ПФ скорректировано у 13 больных. Несмотря на то что достоверное снижение уровня антикардиальных антител наблюдалось лишь непосредственно после курса ПФ, клинический эффект сохранялся у пациентов, ответивших на лечение, в течение всего срока наблюдения.

Частота назначения глюкокортикостероидов (ГКС) составила 10 (50%), азиатиоприна – 4 (20%), гидроксихлорохина – 19 (95%), общая частота назначения того или иного вида ИСТ – 20 (100%), средняя доза ГКС – 8 [4; 16] мг/сут в пересчете на метилпреднизолон.

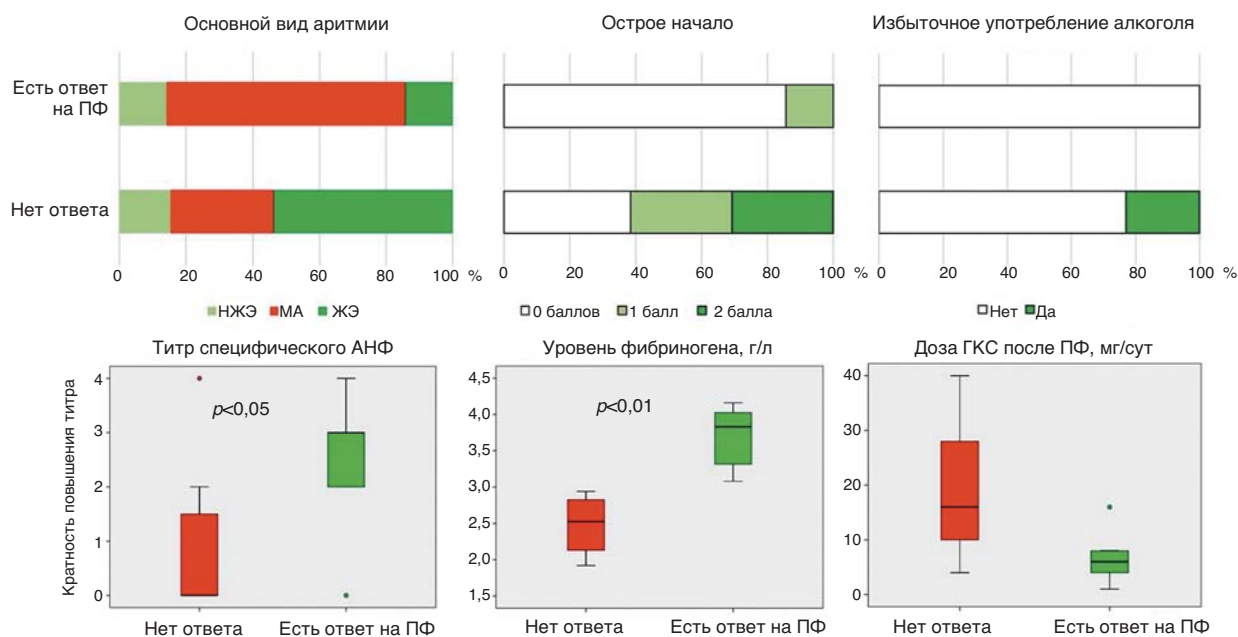
Эффективность ПФ у больных с аритмиями ассоциировалась с острым началом заболевания, избыточным уров-

Таблица 2. Динамика титров антикардиальных антител у пациентов с аритмиями

Сроки контроля антител	До ПФ	Непосредственно после ПФ	Через $6,8 \pm 1,3$ мес	Через $13,6 \pm 3,3$ мес
Специфический АНФ	2,5 [0,3; 3]	1 [0; 2]*	2 [1; 3]	3 [0; 3]
Антитела к антигенам эндотелия	3 [1,3; 4]	2 [1; 2]	2 [1; 3]	2 [1; 3]
Антитела к антигенам кардиомиоцитов	2 [2; 2]	2 [1; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 2]
Антитела к антигенам гладкой мускулатуры	3 [2; 3]	2 [1; 2]*	2 [2; 2,5]	3 [2; 3]
Антитела к антигенам волокон проводящей системы	3 [2; 3,8]	2 [2; 3]*	2 [2; 5]	3 [2; 3,3]

Примечание. Титр антител указан в размах по отношению к норме. * $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем антител.

Рис. 2. Факторы, ассоциировавшиеся с эффективностью ПФ у больных с аритмиями.



нем употребления алкоголя, достоверно более высоким исходным уровнем антител к ядрам кардиомиоцитов (специфического АНФ) и достоверно более высоким уровнем фибриногена (рис. 2). Специфический АНФ в титре 1:40–1:80 и более обладал чувствительностью 92,3% и специфичностью 71,4% в предсказании положительного эффекта ПФ, по данным ROC-анализа, площадь под кривой AUC составила 0,813 ($p < 0,05$); рис. 3. Чувствительность и специфичность уровня фибриногена выше 3,0 г/л составили 100%. По данным многофакторного анализа методом линейной регрессии, оба показателя (АНФ и фибриноген) сохраняли значение независимых предикторов ответа на ПФ ($p < 0,05$).

Кроме того, эффективность ПФ зависела от вида аритмии: наиболее эффективен ПФ оказался у больных с ЖЭ как основным видом нарушения ритма (см. рис. 2). Наконец, у пациентов с хорошим эффектом ПФ необходимость в терапии ГКС после ПФ сохранялась лишь у 5 (38%) больных (исходно у 3) в сравнении с 4 (57%) пациентами без эффекта ПФ (исходно у 1). Средняя доза ГКС после ПФ оказалась недостоверно ниже, чем у больных без эффекта от ПФ: 6 [2,5; 12] vs 16 [7; 34] мг/сут в пересчете на метилпреднизолон (см. рис. 2).

Необходимость в назначении азатиоприна возникла у 4 (57%) пациентов только из группы неэффективного ПФ. Основным базисным препаратом у больных с эффектом от ПФ стал гидроксихлорохин ($n=11$, 85%), в том числе у 8 в виде монотерапии (у больных без эффекта ПФ он назначен в 72%, но лишь у 2 пациентов в виде монотерапии). В целом агрессивность базисной медикаментозной терапии миокардита была ниже в подгруппе больных, у которых отмечен положительный клинический эффект ПФ.

Исходная характеристика больных с ДКМП воспалительного генеза представлена в табл. 3.

Непосредственная и отдаленная эффективность. В основной группе пациентов с синдромом ДКМП отмечено снижение титров антикардиальных антител непосредственно после ПФ и при контрольных исследованиях. Достоверно снижался уровень антител к антигенам эндотелия, волокон проводящей системы и гладкой мускулатуры непосредственно после ПФ и через $5,5 \pm 1,9$ мес; $p < 0,05$ (табл. 4). Через 1 год наблюдения уровень антикардиальных антител достоверно не отличался от исходного. Дистанция 6-минутной ходьбы у пациентов достоверно

Таблица 3. Исходная характеристика больных с воспалительной ДКМП

Показатель	Значение
Пол (мужчины/женщины)	13/1
Возраст, лет	44,8±11,5
Некомпактный миокард/повышенная трабекулярность ЛЖ, n (%)	2/1 (14,3/7,1)
Давность заболевания, мес	38,5 [7,5; 64]
Связь с перенесенной инфекцией, n (%)	11 (78,6)
МА, n (%)	5 (35,7)
Методы обследования	
МСКТ сердца, n (%)	11 (78,5)
Сцинтиграфия миокарда, n (%)	4 (28,6)
Коронарография, n (%)	3 (21,4)
ЭМБ, n (%) /обнаружение вирусного генома в миокарде (парвовирус B19), n	5 (35,7)/1
Обнаружение вирусного генома в крови, n (%)	1 (7,1)
Вирус Эпштейна–Барр, n	1
Медикаментозная терапия	
Назначение ГКС до включения в исследование, n	3
Назначение ГКС после включения в исследование, n/доза, мг/сут	6/8 [8; 17,25]
Гидроксихлорохин, n (%)	5 (35,7)
Азатиоприн, n (%)	5 (35,7)
ИАПФ, n (%)	11 (78,6)
β-Адреноблокаторы, n (%)	13 (92,9)
Амиодарон, n (%)	9 (64,3)
Спиронолактон, n (%)	13 (92,9)
Петлевые диуретики, n (%)	9 (64,3)
Антикоагулянты, n (%)	7 (50,0)
ИКД-терапия, n (%)	4 (28,6)

Примечание: ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор.

($p < 0,05$) увеличилась непосредственно после ПФ и спустя $6,6 \pm 1,5$ и $14,3 \pm 2,6$ мес (табл. 5).

По данным контрольных ЭхоКГ был отмечен хороший эффект в виде достоверного уменьшения размеров камер сердца, степени митральной и трикуспидальной регургитации, а также увеличения ФВ ЛЖ (см. табл. 5). Хороший эффект (возрастание ФВ на 10% и более) отмечен у 7 (50% группы) больных, что позволило отнести их к ответившим на лечение. Менее выраженный положительный эффект (возрастание ФВ на 5–9%) отмечен у 5 больных. Еще 2 пациента не ответили на лечение, одному из них была успешно выполнена трансплантация сердца (см. рис. 1).

Предикторы эффективности ПФ. В качестве предиктора эффективности ПФ у больных с ДКМП можно рассматривать исходный уровень систолического давления в легочной артерии (СДЛА) $44 \pm 13,4$ мм рт. ст. в группе с ответом на лечение vs $27,9 \pm 6,0$ мм рт. ст. в группе без ответа ($p < 0,05$): его значение более 28 мм рт. ст. обладало чувствительностью 100% и специфичностью 71,4% в предсказании эффективности ПФ; по данным ROC-анализа, площадь под кривой AUC составила 0,893 ($p < 0,05$); см. рис. 3. У пациентов с хорошим эффектом ПФ был достоверно ниже уровень фибриногена ($3,2 \pm 0,7$ vs $4,0 \pm 0,7$, $p < 0,05$) при отсутствии достоверных различий по выраженности сердечной недостаточности, уровню С-реактивного белка, титров антикардиальных антител; чаще отмечена давность симптомов заболевания менее 1 года (57% vs 14%), был выше уровень употребления алкоголя (в среднем 2 и 1 балл соответственно по шкале 0–3 балла). Кроме того, хороший клинический эффект ПФ коррелировал со степенью снижения титра антител к антигенам кардиомиоцитов через полгода после ПФ: сохранение титра от 1:160 и выше сопровождалось недостаточным возрастанием ФВ.

До проведения ПФ 4 больных получали ИСТ (гидрохлорохин, ГКС, азатиоприн), в том числе 3 пациента – метилпреднизолон в дозе 5, 8 и 15 мг/сут соответственно. Еще у 7 больных ИСТ была назначена после ПФ с целью удержания его эффекта. Метилпреднизолон после курса ПФ получали 6 (43%) больных, его средняя доза составила 8 [8; 17,25] мг/сут.

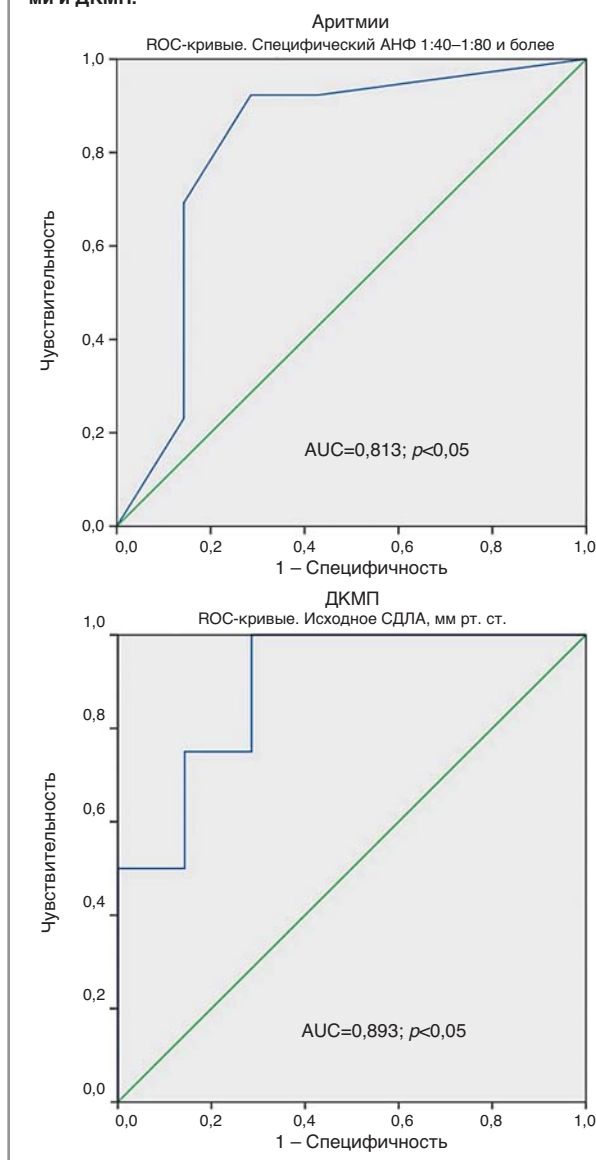
Обсуждение

В проведенном исследовании (впервые в рамках одной работы) установлена сопоставимая и достаточно высокая терапевтическая эффективность ПФ у больных с идиопатическими аритмиями и синдромом ДКМП, в основе которых лежит единый патологический процесс – инфекционно-иммунный миокардит. Методы афереза (в первую очередь ПФ) занимают прочное место в терапии многих системных иммунных заболеваний, в том числе протекающих с поражением сердца, однако в лечении миокардита как такового они, как правило, не рассматриваются; тем более не сопоставляется их эффект при разных формах (проявлениях) миокардита, наиболее частыми из которых являются аритмии и синдром ДКМП.

В литературе практически не встречаются работы, посвященные использованию ПФ с целью комплексного лечения идиопатических аритмий. В единственной подобной работе (Д.А.Царегородцев и соавт. [15]) ПФ выполнялся у 52 пациентов с нарушениями ритма, генез которых был различен, в том числе в 19,6% аритмии были расценены как идиопатические. Продолжительность антиаритмического эффекта составила в среднем 3 мес, средний срок наблюдения – от 1 мес до 2 лет. Было показано, что при медикаментозно-резистентных нарушениях ритма различной этиологии ПФ был эффективен в 50% случаев, что сопоставимо с результатами настоящей исследования (где хороший ответ на ПФ получен у 65% больных).

В связи с отсутствием достоверного эффекта ПФ у части больных важным является поиск предикторов хорошего

Рис. 3. Предикторы эффективности ПФ у больных с аритмией и ДКМП.



ответа на лечение при отборе пациентов. Одним из наиболее убедительных предикторов эффективности ПФ у больных с аритмическим вариантом миокардита явился исходно высокий уровень специфического АНФ (антител к антигенам ядер кардиомиоцитов, более 1:40–1:80), что говорит об активном иммунном воспалении как основном гуморальном субстрате воздействия ПФ. Отметим, что в более раннем исследовании такой субстрат по сути не удалось (на его роль претендовали неэстерифицированные жирные кислоты и др.), большая эффективность ПФ была отмечена при пароксизмальной МА без дилатации левого предсердия (ЛП) и при сопутствующей гиперлипидемии [15]. Отсутствие прогностической значимости этих факторов в нашей работе связано, вероятно, с однородным этиологическим составом больных и ведущей ролью воспаления в патогенезе аритмий.

В нашем исследовании эффект ПФ сохранялся дольше, что, вероятнее всего, связано с усилением или назначением ИСТ после выполнения курса ПФ, т.е. с продолжением патогенетического лечения. У больных после ПФ удавалось подобрать эффективный ААП – наряду с предложенным Д.А.Царегородцевым и соавт. объяснением (элиминация полиненасыщенных неэстерифицированных жирных кислот за счет уменьшения доли липоевой кислоты и повышения относительной концентрации мононенасыщенных жирных кислот), это может рассматриваться как

Таблица 4. Динамика титров антикардиальных антител у пациентов с ДКМП

Показатель	Сроки определения уровня антител			
	До ПФ	Непосредственно после ПФ	Через 5,5±1,9 мес	Через 12,5±1,0 мес
Специфический АНФ	1,5 [0,2; 3]	1 [0; 2]	0,5 [0; 1,3]	0 [0; 1,5]
Антитела к антигенам эндотелия	2 [1,8; 3,3]	2 [2; 2]*	1 [1; 2]*	1 [1; 2,5]
Антитела к антигенам кардиомиоцитов	2 [2; 3]	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [1,3; 2]
Антитела к антигенам гладкой мускулатуры	3 [2,8; 3]	2 [2; 2]*	2 [2; 2,3]*	2,5 [1,3; 3]
Антитела к антигенам проводящей системы	3 [3; 3,3]	2 [2; 3]*	3 [2; 3]*	2,5 [2; 3]

Примечание. Титр антител указан в размах по отношению к норме; * $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем антител.

Таблица 5. Динамика клинических и функциональных показателей пациентов с ДКМП в основной группе

Показатель	Исходно	Через 4,9±2,1 мес	Через 13,2±1,9 мес
КДР, см	6,3±0,6	6,1±0,6*	6,1±0,7*
ФВ, %	33,5±8,1	41,4±8,2*	46,3±12,7
Объем ЛП, мл	102,8±40,6	84,3±25,1*	98±30,8
Объем ПП, мл	77,6±31,3	62,2±16,5*	74,4±23,7
Размер ПЖ, см	4,2±0,3	3,0±0,4	3,6±0,6
МР, степень	1,5 [1; 2]	1 [1,25; 2]	1 [0; 2]
ТР, степень	1 [1; 1,5]	0,5 [0; 1]*	0,5 [0,1; 1]*
Тест 6-минутной ходьбы, м			
Исходно	Непосредственно после ПФ	Через 6,6±1,5 мес	Через 14,3±2,6 мес
434,2±55,9	485±44,3*	526±69,6*	502±61,8*

Примечание: ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; МР – митральная регургитация; ТР – трикуспидальная регургитация. * $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

прямое следствие удаления из крови антикардиальных антител.

Результаты, полученные нами в отношении пациентов с ДКМП воспалительной природы, сопоставимы с данными литературы. Нами отмечено снижение уровня антикардиальных антител, которое сохранялось в течение полугода после выполнения курса, а также улучшение функциональных показателей сердца: возрастание ФВ ЛЖ, уменьшение размеров камер сердца и выраженности клапанной регургитации, сохранявшиеся в течение всего срока наблюдения. Несмотря на то что ПФ изучался лишь в единичных работах с небольшим числом пациентов, было показано возрастание ФВЛЖ до 30,8% и до 28% через 3 и 6 мес наблюдения соответственно (исходная ФВ ЛЖ 22,7%, $p < 0,01$), уменьшение класса ХСН с III до II через 3 мес наблюдения и достоверное улучшение качества жизни через 3 и 6 мес по результатам Миннесотского опросника качества жизни больных с ХСН. Схожие результаты получены при выполнении иммуносорбции: клинический эффект сохранялся в течение 1 года, отмечено также повышение 5-летней выживаемости больных с ДКМП [7].

Учитывая, что у 1/2 больных с синдромом ДКМП выраженного положительного ответа на ПФ получено не было, проведены попытки выявить предикторы хорошего ответа на лечение. Наиболее достоверным предиктором эффективности ПФ оказалось исходное СДЛА более 28 мм рт. ст.; другие показатели выраженности дисфункции ЛЖ (его КДР, ФВ и пр.) достоверно не отличались у пациентов с различной эффективностью ПФ. Не получено также четких различий в зависимости от иммунной активности заболевания, что может быть связано с недостаточным числом больных. В то же время отсутствие эффекта ПФ коррелировало с сохранением достоверно более высокого титра антител к антигенам кардиомиоцитов, что подтверждает связь эффекта ПФ с иммунными факторами. Предикторами хорошего ответа на иммуносорбцию, по данным лите-

ратуры, были меньший (до 1 года) срок заболевания и исходно больший КДР ЛЖ, который, как и СДЛА, отражает более тяжелую дисфункцию ЛЖ [8].

Кроме того, в нашей работе отмечена связь эффективности ПФ (как при аритмиях, так и при ДКМП) с более высоким уровнем употребления алкоголя (вероятен его существенный дополнительный вклад в развитие иммунного воспаления в ответ на прямое токсическое поражение миокарда), а также с уровнем фибриногена: у больных с аритмиями его корреляция с эффективностью ПФ была прямой (более выраженное исходное воспаление), в то время как у больных с ДКМП – обратной: возможно, более высокий исходный уровень фибриногена отражал у них более тяжелую степень ХСН, однако эта связь требует дальнейшего изучения.

Стоит также сказать о безопасности выполнения ПФ в ходе нашего исследования: она отдельно не оценивалась ввиду отсутствия осложнений у всех больных. Однако в литературе имеются данные о развитии осложнений иммуносорбции у пациентов с ДКМП в 17,2% [8], что, вероятно всего, связано с особенностями выполнения процедуры (около 1/2 осложнений – аллергические реакции на введение иммуноглобулина и пневмоторакс в ходе постановки подключичного катетера). Таким образом, в сопоставлении с иммуносорбцией ПФ является не только не менее эффективным (в крупном проспективном наблюдательном исследовании с участием 93 пациентов эффективность иммуносорбции составила 48% [8]), но и более безопасным, хорошо переносимым и, безусловно, менее дорогостоящим методом афереза, который может с успехом использоваться в комплексном лечении пациентов с воспалительной ДКМП.

Заключение

Хороший клинический эффект ПФ (подавление нарушений ритма на 75% и более, возрастание ФВ на 10% и более)

отмечен у 65% больных с аритмиями и у 50% больных с синдромом ДКМП иммуновоспалительного генеза (в рамках миокардита с высокой иммунной активностью). ПФ оказывал эффект при всех видах аритмий (наиболее выраженный – при частой ЖЭ), в 25% восстановился эффект ранее неэффективных антиаритмиков. В 20% случаев курс ПФ позволил полностью отменить ААП. В группе ДКМП проведение ПФ сопровождалось стабильным достоверным повышением ФВ в течение всего срока наблюдения (с $33,5 \pm 8,1$ до $46,3 \pm 12,7\%$, $p < 0,05$). Предикторами эффективности ПФ у больных с аритмиями были наличие специфического АНФ в титре от 1:40 и выше, уровень фибриногена более 3 г/л, у больных с ДКМП – СДЛА более 28 мм рт. ст. В обеих группах эффективность ПФ коррелировала с более высоким уровнем употребления алкоголя. Применение ПФ в целом позволило снизить потребность ИСТ (45% и 43% пациентов с аритмиями и ДКМП соответственно была назначена ИСТ) и использовать менее агрессивные ее режимы (доза метилпреднизолона 8 [4; 16] у пациентов с аритмиями и 8 [8; 17,25] у пациентов с ДКМП).

Конфликт интересов не заявляется.

Все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» (протокол №04-16 от 13.04.2016).

Литература/References

- Perry E, Andersson B, Arbustini E et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J 2008; 29 (2): 270–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm342
- Escher F, Tschöpe C, Lassner D et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: from diagnosis to treatment. Turk Kardiyol Dern Ars 2015; 43 (8): 739–48. DOI: 10.5543/tkda.2015.47750
- Rusconi P, Wilkinson J, Sleeper LA et al. Differences in Presentation and Outcomes between Children with Familial Dilated Cardiomyopathy and Children with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy: A Report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry Study Group. Circ Heart Fail 2017; 10 (2): e002637. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002637
- Shaboodien G, Maske C, Wainwright H et al. Prevalence of myocarditis and cardiotropic virus infection in Africans with HIV-associated cardiomyopathy, idiopathic dilated cardiomyopathy and heart transplant recipients: a pilot study: cardiovascular topic. Cardiovasc J Afr 2013; 24 (6): 218–3. DOI: 10.5830/CVJA-2013-039
- Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J 2013; 34: 2636–48. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs210
- Jahns R, Boivin V, Schwarzbach V et al. Pathological autoantibodies in cardiomyopathy. Autoimmunity 2008; 41 (6): 454–61. DOI: 10.1080/08916930802031603
- Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The Sixth Special Issue. J Clin Apher 2013; 28 (3): 145–284. DOI: 10.1002/jca.21276
- Ohlow MA, Brunelli M, Schreiber M et al. Therapeutic effect of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in patients with dilated cardiomyopathy: Results from the observational prospective Bad Berka Registry. J Cardiol 2017; 69 (2): 409–16. DOI: 10.1016/j.jcc.2016.07.014
- Pei J, Li N, Chen J et al. The predictive values of beta1-adrenergic and M2 muscarinic receptor autoantibodies for sudden cardiac death in patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail 2012; 14 (8): 887–94. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs082
- Koizumi K, Hoshiai M, Toda T et al. Outcomes of plasma exchange for severe dilated cardiomyopathy in children. Heart Vessels 2017; 32 (1): 61–7. DOI: 10.1007/s00380-016-0830-1
- Ameling S, Herda LR, Hammer E et al. Myocardial gene expression profiles and cardiodepressant autoantibodies predict response of patients with dilated cardiomyopathy to immunoadsorption therapy. Eur Heart J 2013; 34: 666–75. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs330
- Chimenti C, Russo MA, Carpi A, et al. Histological substrate of human atrial fibrillation. Biomed Pharmacother 2010; 64 (3): 177–83. DOI: 10.1016/j.biopha.2009.09.017
- Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. J Am Coll Cardiol 2007; 50 (19): 1914–31. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.008
- Lewek J, Kaczmarek K, Cygankiewicz I et al. Inflammation and arrhythmias: potential mechanisms and clinical implications. Expert Rev Cardiovasc Ther 2014; 12 (9): 1077–85. DOI: 10.1586/14779072.2014.942286
- Недоступ А.В., Царегородцев Д.А., Рагимов А.А. и др. Использование плазмафереза при лечении нарушений ритма сердца, резистентных к лекарственной терапии. Терапевтический архив. 2002; 74 (12): 41–6. PMID: 12577839 / Nedostup A.V., Tsaregorodtsev D.A., Ragimov A.A. i dr. Plasma exchange in patients with arrhythmias resistant to antiarrhythmic drugs. Therapeutic Archive. 2002; 74 (12): 41–6. PMID: 12577839 [in Russian]
- Благова О.В., Осипова Ю.В., Недоступ А.В. и др. Клинические, лабораторные и инструментальные критерии миокардита, установленные в сопоставлении с биопсийным исследованием миокарда (алгоритм неинвазивной диагностики). Терапевтический архив. 2017; 89 (9): 30–40. / Blagova O.V., Osipova Yu.V., Nedostup A.V. i dr. Clinical, laboratory and instrumental criteria for myocarditis, established in comparison with myocardial biopsy: A non-invasive diagnostic algorithm. Therapeutic Archive. 2017; 89 (9): 30–40. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Куликова Виктория Александровна – аспирант каф. факультетской терапии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: kulikova-victoria@mail.ru

Недоступ Александр Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Благова Ольга Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Зайденов Владимир Анатольевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. иммуногистохимии ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И.Шумакова»

Куприянова Анна Геннадьевна – канд. мед. наук, зав. лаб. патоморфологии и иммунологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е.Вельтищева ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Нечаев Илья Андреевич – канд. мед. наук, врач-трансфузиолог Центра крови ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Рагимов Алигейдар Агаалекпер оглы – д-р мед. наук, проф., дир. Центра крови ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Лечение фибрилляции предсердий у коморбидных пациентов пожилого и старческого возраста

В.Л.Дощицин✉, М.Х.Федорова

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ. 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19

✉vlad.dos@mail.ru

Фибрилляция предсердий – одна из самых распространенных и клинически значимых аритмий сердца. Большинство пациентов с фибрилляцией предсердий, нуждающихся в лечении, – лица пожилого и старческого возраста, имеющие коморбидную патологию. В обзорной статье представлены данные о выборе стратегии и тактики ведения таких больных, подборе антиаритмической медикаментозной терапии, направленной на восстановление и удержание синусового ритма или на урежение ритма желудочков. Рассмотрены возможности использования радиочастотной абляции предсердий и последующего приема антиаритмических препаратов с учетом существующих международных рекомендаций.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, старческий возраст, коморбидность, антиаритмические препараты, радиочастотная абляция.

Для цитирования: Дощицин В.Л., Федорова М.Х. Лечение фибрилляции предсердий у коморбидных пациентов пожилого и старческого возраста. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 47–54. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180156

Journal Article

Treatment of atrial fibrillation in comorbid patients of the senior age

V.L.Doschitsin✉, M.H.Fedorova

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation. 121359, Russian Federation, Moscow, ul. Marshala Timoshenko, d. 19

✉vlad.dos@mail.ru

Abstract

Atrial fibrillation is the most common and clinically significant cardiac arrhythmias. Most patients with atrial fibrillation who need treatment are elderly persons with a comorbid pathology. The review article presents data on the choice of strategy and tactics for managing such patients, the selection of antiarrhythmic drug therapy aimed at restoring and maintaining the sinus rhythm, or at decreasing the ventricular rhythm frequency. The possibilities of using radiofrequency ablation of atria and the subsequent administration of antiarrhythmic drugs are considered taking into account the existing international recommendations.

Key words: atrial fibrillation, senile age, comorbidity, antiarrhythmic drugs, radiofrequency ablation.

For citation: V.L.Doschitsin, M.H.Fedorova. Treatment of atrial fibrillation in comorbid patients of the senior age. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 47–54. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180156

Фибрилляция предсердий (ФП) является самой распространенной после экстрасистолии из всех предсердных аритмий [1]. Начиная с 55 лет заболеваемость ФП удваивается каждое десятилетие жизни до пика – 35 новых случаев на 1 тыс. человек в год в возрасте от 85 лет [2]. Большинство пациентов с ФП, нуждающихся в лечении, – лица пожилого возраста. От 8 до 10% людей старше 80 лет страдают ФП. Средний возраст больного ФП составляет 75 лет, а 70% пациентов с ФП – от 65 до 85 лет [3]. Из-за преклонного возраста они имеют более высокую заболеваемость ФП как одну из основных причин инсультов и тромбоэмболических осложнений. На ФП приходится около 10–20% всех инсультов, у пациентов в возрасте от 80 до 89 лет эта доля увеличивается, достигая 25% [3, 4]. ФП у пожилых чаще развивается на фоне артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС) и другой органической патологии миокарда, сердечной недостаточности (СН), сахарного диабета. Отсутствие предсердного вклада и нерегулярная тахисистолия при ФП вносят существенные нарушения в сердечную гемодинамику, снижают коронарные и церебральные сосудистые резервы, повышая вероятность развития тяжелых осложнений, ухудшения качества жизни и летального исхода [5, 6]. Имеются данные о том, что наличие ФП увеличивает риск внезапной сердечной смерти [7]. Показатель смертности у больных с ФП возрастает примерно в 2 раза по сравнению с общей популяцией [6–8], что в первую очередь обусловлено увеличением частоты острых нарушений мозгового кровообращения (число ишемических инсультов у них в 5 раз выше и возрастает пропорционально возрасту), а также появлением и утяжелением СН. В связи с широ-

кой распространенностью ФП представляет также значительную экономическую проблему для системы здравоохранения и общества в целом.

Различают первичную и вторичную ФП. Первичная (идиопатическая) ФП составляет, по данным литературы, от 5 до 35% [9]. Первичные изменения проводящей системы сердца связаны с наличием эктопических очагов в 95% случаев, локализующихся в устьях легочных вен. Этот вариант ФП возникает в результате первичного изменения ткани предсердий или крупных сосудов сердца, не связанного с ишемией, перегрузкой давлением или объемом. Эту группу главным образом составляют лица моложе 60 лет, без явной органической патологии сердечно-сосудистой системы, у которых отсутствуют клинические и эхокардиографические признаки сердечно-сосудистых заболеваний. В основе вторичной ФП лежат гипертрофия и дилатация предсердий вследствие перегрузки объемом или давлением при наличии органической сердечно-сосудистой патологии. Она может быть обусловлена АГ (чаще гипертрофия левого желудочка – ЛЖ), ИБС, приобретенными или врожденными пороками сердца, пролапсом митрального клапана, кальцификацией митрального фиброзного кольца, гипертрофической или дилатационной кардиомиопатией. Возраст больных этой группы обычно превышает 60 лет.

Основными задачами лечения больных с рецидивирующей ФП являются воздействие на аритмию и профилактика тромбоэмболических осложнений.

В антиаритмической терапии (ААТ) ФП существуют две основные стратегии: контроль ритма сердца, достигающий устранения и в последующем предупреждения эпизодов

аритмии, и контроль частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) без попыток восстановления синусового ритма (СР).

Сохранение СР является краеугольной задачей лечения ФП [10]. Восстановление СР достигается с помощью электроимпульсной или медикаментозной кардиоверсии, предупреждение рецидивов – с помощью медикаментов, радиочастотной абляции (РЧА), операций «лабиринт», «коридор» и др. Урежения ЧЖС достигают с помощью ритмурежающих антиаритмических препаратов (ААП). Проводится лечение первичной кардиальной патологии (upstream therapy). Профилактика тромбоэмболических осложнений достигается с помощью оптимальной антикоагулянтной терапии [8].

Медикаментозная терапия ФП

Известно, что ФП в пожилом возрасте чаще осложняется развитием побочных эффектов лекарств [11], проаритмий, медикаментозной рефрактерности в виде плохого контроля ритма или частоты сердечных сокращений (ЧСС). Вопрос о том, какая стратегия более эффективна у лиц с ФП – контроль СР или контроль ЧЖС, изучался в многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях [12–16]. По данным исследований HOT SAFE, AF-SHF, AFFIRM, RACE, PIAF и STAF, стратегия управления ритмом не превосходит стратегию управления ЧЖС из-за отсутствия различий их влияния на частоту исходов заболевания и выживаемость (прогрессирование СН, повторные госпитализации, случаи смерти от сердечно-сосудистых и иных причин). Однако ряд работ последних лет свидетельствует о том, что успешное сохранение СР не только сопровождается улучшением качества жизни, повышением толерантности к физической нагрузке, но и ведет к сокращению смертности больных с ФП [17–19]. При выборе терапии ФП следует учитывать и другие факторы, в том числе индивидуальные предпочтения пациента, сопутствующие заболевания, переносимость препаратов.

Первой линией терапии пожилых пациентов с малосимптомной ФП, как правило, является контроль ЧСС [20], особенно у больных с отягощенным коморбидным фоном, выраженным структурными поражениями сердца.

Контроль ритма особенно необходим тем пациентам, у которых сохраняется серьезная симптоматика, несмотря на адекватный контроль ЧСС. При контроле частоты сокращений можно добиться облегчения клинических проявлений, а при контроле ритма – снижения частоты, тяжести и продолжительности рецидивов и, соответственно, замедления прогрессирования дисфункции ЛЖ, снижения частоты и тяжести тромбоэмболических осложнений и смертности. Данные недавних исследований показывают, что ранний и длительный контроль ритма может задерживать прогрессирование ФП, снизить вероятность инсультов и уровень смертности по сравнению с тактикой контроля ЧСС [5, 17–19]. Несмотря на оптимальный контроль ЧСС, ААП с целью поддержания СР должны рассматриваться у пациентов с симптомной аритмией, кроме этого, должен быть тщательно учтен повышенный риск проаритмий, медикаментозных взаимодействий и связанных с возрастом сопутствующих заболеваний у пожилых людей.

Ряд исследований последних лет показал, что пожилые пациенты могут адекватно лечиться ААП [20–22].

Тактика контроля СР

При длительности пароксизма от 24 до 48 ч частота восстановления СР составляет от 55 до 80%. При лечении пароксизмов длительностью от 2 до 7 сут аритмию удается устранить в 65% случаев. По данным многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований доказана высокая эффективность электроимпульсной терапии – 85% и выше, тогда как медикаментозная конверсия результативна в 15–80% случаев [14, 23].

Препаратами выбора для купирования ФП согласно последним рекомендациям по ФП [24–26] являются пропафенон, амиодарон, ибутилид, флекаинид, вернакалант, причем три последних препарата не зарегистрированы в России. Ранее к ним относился еще и прокаинамид, исключенный из рекомендаций экспертами Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца и Европейского общества кардиологов в 2010 г. Среди зарегистрированных в России средств препаратами 1-го ряда для купирования ФП являются пропафенон и амиодарон, используемые перорально и внутривенно.

Одним из дискуссионных аспектов медикаментозной ААТ является вопрос о возможности применения ААП IC класса для лечения аритмий у больных с органической патологией сердца. В 1990-х годах на основании результатов ряда рандомизированных исследований, в частности CAST [27] и CAST II [28], и метаанализов сложилось мнение об опасности использования любых препаратов I класса у больных с любой органической патологией сердца. Эта концепция находит отражение и в современных рекомендациях по лечению аритмий. Между тем результаты последующих исследований и метаанализов [29–31] внесли существенные коррективы в эти представления. В настоящее время большее признание получило мнение о том, что понятие «выраженные органические изменения миокарда», ограничивающее использование ААП IC класса, включает в себя: перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), острый коронарный синдром, стенокардию III и IV функционального класса, декомпенсированную СН III стадии, IV функционального класса со снижением фракции выброса (ФВ) <40%, гипертрофию миокарда с толщиной стенки ЛЖ >1,4 см. Если заболевание сердца не сопровождается указанными изменениями, то контролируемое применение препаратов данного класса допустимо.

Пропафенон относится к препаратам IC класса по классификации E.Vaughan-Williams, обладает также свойствами ААП II, III и IV классов, т.е. является блокатором натриевых каналов, частично – β -адреноблокатором (β -АБ), блокатором медленных кальциевых каналов, что обеспечивает широкий спектр воздействия в отношении желудочковых и наджелудочковых аритмий. Пропафенон оказывает незначительное влияние на процессы реполяризации и трансмембранный потенциал покоя. Вызываемая пропафеноном блокада натриевых каналов зависит от концентрации препарата и наиболее выражена в ишемизированной ткани. Пропафенон блокирует как β_1 -, так и β_2 -адренорецепторы и не обладает внутренней симпатомиметической активностью. Брадикардическое действие пропафенона и его способность замедлять предсердно-желудочковую проводимость связаны с блокадой не только β -адренорецепторов, но и медленных кальциевых каналов синоатриального и атриовентрикулярного (АВ) узлов. Пропафенон может блокировать калиевые каналы, по которым в период реполяризации ионы калия выходят из кардиомиоцитов. Как и другие ААП IC подкласса, пропафенон удлиняет эффективный рефрактерный период миокарда предсердий, желудочков и волокон Пуркинье, а также клеток синусового узла. Пропафенон является высокоэффективным препаратом для восстановления и удержания СР у больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП [32, 33]. Учитывая доказанную безопасность пропафенона при назначении внутрь, его можно использовать для купирования пароксизмов ФП в амбулаторных условиях. В России наиболее масштабным исследованием по изучению эффективности и безопасности перорального приема пропафенона (Пропанорма) в купировании и профилактике пароксизмов ФП является исследование ПРОМЕТЕЙ [34] с участием 764 больных с рецидивирующей формой ФП. В многоцентровом российском исследовании СР восстановлен в 80,2% случаев

при использовании пропафенона и стратегии «таблетка в кармане».

Для восстановления ритма у пациентов с пароксизмами ФП в настоящее время все чаще стал использоваться пропафенон в инъекционной форме. Купирующая доза – из расчета 2 мг/кг. Недавно проведены исследования ПРОМЕТЕЙ-ИН и ПРОМЕТЕЙ-ИНСК, сравнивающие пропафенон и амиодарон в инъекционных формах. По данным А.В.Тарасова, Н.М.Малютиной, в исследовании ПРОМЕТЕЙ-ИНСК (n=338) пропафенон в инъекционной форме выиграл по скорости восстановления ритма, которая составила 22 мин против 110 мин у амиодарона и по эффективности внутривенного болюсного введения – 79% против 62,6% у амиодарона [35].

Другой важный аспект проблемы лечения больных с ФП – профилактика рецидивов. У 70–80% пациентов с купированным приступом ФП в течение 1 года развивается повторный пароксизм ФП, а у 65% – в течение 6 мес. В течение 1 года после кардиоверсии СР сохраняется у 30–50% больных, систематически принимающих ААП.

Во всех современных рекомендациях по ведению больных с ФП указано три препарата, зарегистрированных в России, с доказанной эффективностью: пропафенон, амиодарон, соталол [25, 26].

Имеются данные о высокой эффективности и хорошей переносимости комбинированной терапии уменьшенными дозами пропафенона и блокаторами β-адренорецепторов.

Пропафенон рекомендуется как препарат 1-й линии для лечения ФП у пациентов без значимой органической патологии сердца. По данным исследования ПРОСТОР [36], на фоне применения пропафенона (Пропанорма) у больных АГ, ИБС и хронической СН (ХСН) с сохранной ФВ ухудшения гемодинамики не обнаружено, кроме этого, пропафенон оказался более безопасным у больных с заболеваниями сердца по сравнению с амиодароном в отношении побочных и нежелательных явлений (2% против 33,7%). Пропафенон снижал вероятность рецидивов ФП приблизительно у 2/3 пациентов.

Амиодарон, мощный антиаритмик, обладает высокой эффективностью и широким спектром воздействия в отношении предсердных и желудочковых аритмий [37], минимальным отрицательным инотропным эффектом, однако может вызывать тяжелые экстракардиальные эффекты: от обратимых, легко переносимых реакций (желудочно-кишечные расстройства), частично обратимых (дерматотоксичность) и корригируемых медикаментозно (субклинические изменения функции щитовидной железы) до серьезных осложнений со стороны дыхательной системы, повреждения печени, гипертиреозидизма, значительных неврологических проявлений (например, периферическая невропатия, нарушения зрения (например, неврит зрительного нерва), осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в виде брадикардии, проаритмических воздействий. Риск возникновения двунаправленной желудочковой тахикардии увеличивается у пациентов с другими факторами риска, такими как брадикардия и гипокалиемия. Также описано развитие DRESS-синдрома (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), клинические проявления которого – лихорадка, сыпь, эозинофилия, системные – аденопатия, гепатит, интерстициальная нефропатия, интерстициальное заболевание легких. Поэтому, несмотря на высокую эффективность в поддержании СР, амиодарон может использоваться только в качестве препарата резерва в тех случаях, когда другие рекомендованные препараты неэффективны и противопоказаны [25, 26].

Для профилактики рецидивов ФП был выпущен дронадарон, представляющий собой структурный аналог амиодарона, не содержащий молекул йода. Однако, несмотря на преимущество перед амиодароном по переносимости,

он не оправдал возлагаемых на него ожиданий в связи с увеличением риска смертности при его использовании у больных с перманентной ФП и у больных с ХСН, в связи с чем в настоящее время этот препарат используется ограниченно.

Соталол (III класс) представляет собой смесь двух стереоизомеров (d-, l-соталол) и только на 30% обладает β-адреноблокирующей активностью, а на 70% увеличивает продолжительность потенциала действия кардиомиоцитов. В отличие от β-АБ соталол может оказывать проаритмогенное действие и противопоказан больным с тяжелым поражением сердца, в частности с СН. Результаты исследования SWORD свидетельствуют о том, что этот эффект d-соталола ассоциируется с увеличением смертности у пациентов с тяжелой желудочковой дисфункцией после перенесенного ИМ [38]. Ретроспективный метаанализ 22 клинических исследований более чем у 3 тыс. пациентов показал, что наличие СН сопровождается повышенным риском развития полиморфной желудочковой тахикардии по типу «пируэт» на фоне приема соталола [39]. Соталол не рекомендуется к назначению при наличии перечисленных выраженных структурных изменений сердца, почечной недостаточности и обструктивных заболеваний легких.

Гипотензия и брадикардия – наиболее распространенные сердечно-сосудистые побочные эффекты соталола, составляют 6–10%, в то время как желудочковый проаритмогенный эффект, связанный с удлинением интервала QT, был описан у 1–4% пациентов и был дозозависимым. Желудочковый проаритмогенный эффект вызывает соответствующую озабоченность и чаще всего ассоциирован с удлинением интервала QT [40].

Этацизин (диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин) – отечественный ААП фенотиазинового ряда, блокатор быстрых Na-каналов, относится к препаратам IC подкласса, обладает также свойствами кальциевого блокатора [41, 42]. Этацизин назначают по 25–50 мг 3–4 раза в сутки. При приеме внутрь достигает максимума концентрации через 2,5–3 ч, длительность действия составляет около 6–9 ч, что требует трехкратного приема препарата в сутки [43]. Антиаритмический эффект обычно развивается в течение 1–2 дней. Препарат применяется для сохранения СР при пароксизмальной и персистирующей ФП.

При отсутствии эффекта от монотерапии этацизином используют комбинации с другими ААП, что в большинстве случаев существенно повышает эффективность и уменьшает частоту и выраженность побочных явлений, так как препараты при одновременном назначении используют в меньших дозах, например этацизин по 25 мг 2–3 раза в сутки. Наиболее эффективными являются комбинации этацизина с β-АБ или соталолом. Есть данные, что комбинация ААП IC класса (в том числе и этацизина) с β-АБ предупреждает развитие аритмогенного эффекта.

Аллапинин (лаппаконитина гидробромид) – отечественный ААП, является блокатором быстрых Na-каналов (IC класс). При приеме внутрь достигает максимума концентрации через 1–2 ч, длительность действия составляет около 8 ч, чем обусловлена необходимость трехкратного приема препарата в сутки [44, 45]. В сравнительно немногочисленных нерандомизированных исследованиях Аллапинин оказался достаточно эффективным при профилактике пароксизмов ФП [46]. Препарат может быть использован для профилактики рецидивов ФП у пациентов без выраженного структурного заболевания сердца. Способен угнетать АВ-проводение и внутрижелудочковое проведение возбуждения. Существенно не влияет на автоматизм синусового узла (обладает положительным хронотропным, возможно, адреностимулирующим действием), не сколько замедляет синоатриальное проведение. Как и некоторые другие препараты IC класса, Аллапинин может вызвать трансформацию ФП в трепетание предсердий с

быстрым проведением на желудочки. Среди специфических побочных эффектов Аллапинина следует отметить эффекты со стороны центральной нервной системы: головокружение, головная боль, ощущение тяжести в голове, атаксия, диплопия и др.

Тактика контроля ЧСЖ

Критериями выбора тактики антиаритмического лечения являются выраженность органических изменений сердца и СН, частота и продолжительность эпизодов аритмии, эффективность, переносимость, риск применения ААП в плане «нормализационных» тромбоэмболий, возможность воздействия на этиологию аритмий, а также субъективная переносимость аритмии пациентом.

Чаще тактику контроля ЧСЖ используют у лиц с бессимптомной или малосимптомной ФП, при неэффективности предшествующей профилактической ААТ, выраженном органическом поражении сердца. Как правило, такая тактика терапии применяется при хроническом течении ФП.

Основными классами средств для урежения ЧЖС являются β -АБ, недигидропиридиновые антагонисты кальция (АК) и препараты дигиталиса. β -АБ, в частности атенолол, метопролол и др., – наиболее часто используемый для этой цели класс, которому обычно отдают предпочтение у больных с ИБС, АГ и умеренно выраженной ХСН.

Недигидропиридиновые АК – верапамил, дилтиазем – применяются для контроля ЧЖС у пациентов с ФП и трепетанием предсердий, предпочтительно у больных АГ и ИБС. Эти препараты противопоказаны пациентам с ХСН III–IV класса по NYHA (New York Heart Association) [25]. В случае нарушения систолической функции легочных вен (ЛВ) для контроля ЧСЖ используют дигоксин. Он противопоказан при синдроме Вольфа–Паркинсона–Уайта, АВ-блокаде 2–3-й степени, остром ИМ. С осторожностью применяется при АВ-блокаде 1-й степени, синдроме слабости синусового узла без водителя ритма. Дигоксин может быть эффективным в комбинации с β -АБ как у пациентов с симптомами СН, так и без них [25]. Сведения о возможной связи между использованием дигоксина и повышением смертности противоречивы и пока не имеют убедительного подтверждения [24].

При неэффективности или непереносимости названных препаратов для урежения ЧЖС может быть использован амиодарон, который имеет много указанных выше побочных эффектов, ограничивающих его длительное применение.

Выбор ААП при различных нозологиях и отягощенном коморбидном фоне у больных пожилого и старческого возраста

Множественные сопутствующие заболевания (АГ, ИБС, хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ, бронхиальная астма, сахарный диабет, ХСН, хроническая почечная недостаточность, онкологические заболевания и др.) отягощают течение ФП и влияют на лечение аритмии. При остром и перенесенном ранее ИМ препаратами выбора являются β -АБ, которые снижают риск внезапной смерти и смерти от ХСН [47–50]. При непереносимости используются недигидропиридиновые АК (верапамил, дилтиазем) [25]. Назначение амиодарона при дисфункции ЛЖ снижает риск смерти от аритмии, но не снижает общую смертность [25, 47, 48]. Существует мнение, что назначение дигоксина в остром периоде инфаркта (до 28 дней после его возникновения) и при ХСН является опасным из-за риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий, однако имеются данные, не подтверждающие это мнение [51, 52]. В качестве альтернативной терапии при лечении тахисистолии при ФП у больных с острым ИМ вместо дигоксина предлагают использовать амиодарон [25].

При ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ (ФВ > 40%) для контроля ритма используются пропafenон в сочетании с β -АБ, соталол, амиодарон. Для контроля ЧСЖ препаратами 1-й линии являются β -АБ, также возможно применение недигидропиридиновых АК (дилтиазема или верапамила), для контроля ЧСЖ в покое более эффективна комбинация β -АБ с дигоксином. При снижении систолической функции ЛЖ с ФВ < 40% возможно назначение амиодарона, β -АБ, дигоксина или комбинация двух последних препаратов [53–55].

При миокардитах возможно назначение β -АБ (карведилол, метопролол). При ФП с высокой частотой ритма желудочков и снижении ФВ дигоксин следует использовать с осторожностью, так как сердечные гликозиды могут усиливать экспрессию провоспалительных цитокинов и увеличивать повреждение миокарда [56].

При наличии выраженной гипертрофии миокарда ЛЖ > 1,4 см из-за возможности аритмогенного действия не следует использовать препараты I класса, можно назначать β -АБ, амиодарон. При гипертрофической кардиомиопатии препаратами выбора являются β -АБ, верапамил (при отсутствии обструкции выносящего тракта из ЛЖ), соталол, амиодарон. При этом β -АБ снижают градиент давления в выносящем тракте ЛЖ [25].

При синдроме слабости синусового узла повышение вагусного тонуса и возникающая в результате этого брадикардия могут провоцировать ФП. Поэтому у больных без электрокардиостимулятора с синдромом брадикардической аритмии может быть эффективным использование антиаритмиков IC класса, обладающих холинолитическим действием (Аллапинин, этагизин) [57, 58]. У таких больных следует избегать профилактического приема β -АБ, поскольку они могут усугубить течение ФП, провоцируя брадикардию [57].

По данным С.Г. Канорского и соавт., у пациентов с вагусной формой пароксизмальной мерцательной аритмии лучший профилактический эффект оказывали препараты, обладающие холинолитическими свойствами (Аллапинин, этагизин); у лиц с адренергической формой – пропafenон, амиодарон, ограничивающие симпатическое влияние на сердце, а у больных со смешанной формой часто требовалось назначение комбинации ААТ – амиодарон с Аллапином или этагизином [58]. При ХОБЛ предпочтительны недигидропиридиновые АК (верапамил, дилтиазем), также можно использовать селективные β -АБ – бисопролол в небольших дозах, противопоказаны неселективные β -АБ, соталол [25].

При ФП у больных с тяжелой почечной недостаточностью на гемодиализе не рекомендуется применение соталола, дигоксина, препаратами выбора являются β -АБ. Перитонеальный диализ и гемодиализ существенно не влияют на выведение сердечных гликозидов, но могут снижать уровень калия в организме, способствуя проявлению аритмогенного действия сердечных гликозидов. Кроме того, существует мнение, что использование дигоксина вследствие его высокой степени связывания тканями и снижения почечной экскреции у таких пациентов приводит к неэффективному диализу.

РЧА ФП у пожилых пациентов

Альтернативой медикаментозной терапии при ее неэффективности для лечения рецидивирующей, медикаментозно-резистентной ФП может быть РЧА [59–61]. При пароксизмальной ФП СР сохраняется после однократной процедуры РЧА у 50–60% пациентов, а после повторных катетерных вмешательств – у 70–80%. У пациентов с персистирующей ФП эффективность РЧА составляет около 40–50%, а при длительно персистирующей ФП – 30–40% [10]. Зачастую старческий возраст, наличие сердечно-сосудистых и других сопутствующих заболеваний являются

причиной отказа от РЧА. В большинстве крупных исследований возраст пациентов, подвергшихся РЧА, ограничен 70–75 годами. Пока встречаются единичные исследования по РЧА ФП у лиц старше 75 и 80 лет [62–66].

Лица старческого возраста (от 75 лет) в крупные рандомизированные исследования, изучавшие эффективность и безопасность РЧА мерцательной аритмии, не включались с учетом высокой степени риска неблагоприятных исходов [14]. У пациентов с ФП пожилого и старческого возраста отмечается увеличение риска различных осложнений во время РЧА, а также в течение нескольких недель или месяцев после процедуры. РЧА устьев легочных вен (ЛВ) может сопровождаться повреждением большого объема рабочего миокарда, вегетативной денервацией и возможностью потенциальных периоперационных осложнений, однако имеются данные о том, что эффективность и безопасность РЧА у пожилых сопоставимы с таковыми у больных зрелого возраста [10, 62–67]. Об этом свидетельствуют и результаты наших наблюдений [68], по которым эффективность РЧА у пациентов пожилого возраста (70,8%) сопоставима с таковыми у более молодых пациентов (76%).

Во время проведения процедуры РЧА, как и при кардиоверсии, создаются условия для тромбообразования. Адекватная антикоагулянтная терапия в пери- и постоперационном периоде может предупредить развитие тромбоэмболических осложнений. Выбор антикоагулянтной терапии должен быть основан на оценке риска тромбоэмболии/инсульта, риска кровотечений (шкалы CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED). Преобладает мнение, что при впервые выявленной пароксизмальной ФП лечение следует начинать с медикаментозной терапии, а при ее неэффективности, нежелании пациента принимать медикаментозную терапию, противопоказаниях к ней рекомендуется проведение РЧА. Однако Expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation [10] предположил рассматривать абляцию ФП еще до лекарственной терапии (IIa класс) у ранее не леченных пациентов с пароксизмальной ФП в раннем периоде развития аритмии до формирования структурно-функциональных изменений с целью предупреждения формирования электрического ремоделирования миокарда ввиду высокой эффективности процедуры.

ААТ после РЧА

В основе электрической нестабильности миокарда, приводящей к рецидиву ФП и другим предсердным наруше-

ниям ритма сердца в первые 3–6 мес после РЧА, лежат процессы, обусловленные механическим повреждением тканей, асептическим мио- и перикардиальным воспалением, локальным отеком, гиперсимпатикотонией. Доминирующим механизмом развития поздних рецидивов ФП считается возобновление электрического проведения в одной или нескольких ЛВ [69]. Нельзя исключить преходящее нарушение функции автономной иннервации сердца и ЛВ, а также появление аритмогенных очагов, локализуемых вне ЛВ и не идентифицированных во время первой процедуры. Наибольшее количество рецидивов аритмии после РЧА ЛВ, выполненной по поводу пароксизмальной или персистирующей формы ФП, возникает в ранний постаблационный период (непосредственно сразу и в первые 3 мес после процедуры) [10, 69, 70]. Согласно недавним исследованиям, пациентам с ФП оправдано назначение ААТ после успешного выполнения процедуры РЧА с целью профилактики развития рецидивов аритмии в раннем послеоперационном периоде [71, 72] с возможной ее отменой через несколько месяцев сохранения СР. Наиболее эффективными для этой цели оказались антиаритмики IC класса, преимущественно пропафенон у пациентов без выраженных структурных поражений сердца [73] и амиодарон у пациентов с выраженными структурными поражениями сердца [71, 72]. ААТ после операции РЧА ЛВ, выполненной при пароксизмальной и персистирующей формах ФП, рекомендуется пациентам в первые 3 мес (иногда 6 мес) [10, 51, 74, 75] с последующей ее отменой после обратного развития процессов электрического и анатомического ремоделирования миокарда предсердий. Российские и международные рекомендации обсуждают возможность назначения ААП I или III класса в первые 3 мес после РЧА (особенно при неуспешности этой процедуры) в качестве стратегии ведения пациентов после РЧА, у больных с персистирующей формой ФП [75–78].

По данным исследований APAF study [79], MANTRA-PAF [80], TTOP-AF [81] и данным M.Reynolds и соавт. [82], в многофакторном анализе эффективность РЧА у пациентов с пароксизмальной ФП превосходит ААТ, уменьшая симптомы и улучшая качество жизни, в том числе за счет уменьшения рецидивов аритмий.

По данным рандомизированного клинического исследования RAAFT-2 [83], первичная эффективность лечения ААП выше эффективности РЧА. По данным 12 клинических исследований, включенных в метаанализ SABANA [84, 85], в которых пациенты с пароксизмальной или пер-

манентной формой ФП были рандомизированы на группы РЧА или ААТ, через 3 мес наблюдения некоторые показатели качества жизни в 1-й группе были значительно лучше, чем во 2-й, однако эти различия уменьшались с течением времени и не были значимыми после 9 мес наблюдения. Различия в риске развития инсульта, кровотечений, госпитализаций или смерти в этих группах были минимальными или отсутствовали.

В заключение необходимо отметить, что у пожилых больных с коморбидной патологией при лечении ФП важную роль играет базовая терапия (upstream therapy), в частности гипотензивная (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина), антиангинальная (β -АБ, АК), лечение ХСН, атеросклероза, ХОБЛ и др. [31], оптимальная антикоагулянтная терапия для снижения тромбоэмболических осложнений.

Литература/References

- Кушаковский М.С., Гришкин Ю.Н. Аритмии сердца. Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Руководство для врачей. СПб.: Фолиант, 2014. / Kushakovskii M.S., Grishkin Yu.N. Aritmii serdtsa. Rasstroistva serdechnogo ritma i narusheniia proizvodimosti. Rukovodstvo dlia vrachei. SPb.: Foliant, 2014. [in Russian]
- Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271 (11): 840–4.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *JAMA* 2001; 285 (18): 2370–5.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the framingham study. *Stroke* 1991; 22 (8): 983–8.
- Ruigómez A, Johansson S, Wallander MA et al. Risk of mortality in a cohort of patients newly diagnosed with chronic atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Dis* 2002; 2: 5.
- Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82 (8A): 2–9.
- Eisen A, Christian TR et al. Sudden Cardiac Death in Patients With Atrial Fibrillation: Insights From the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e003735.
- Golzari H, Cebul RD, Bahler RC. Atrial fibrillation: restoration and maintenance of sinus rhythm and indications for anticoagulation therapy. *Ann Intern Med* 1996; 125 (4): 311–23.
- Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Медикаментозное лечение мерцания предсердий. М., 2003; с. 41. / Preobrazhenskii D.V., Sidorenko B.A. Medikamentochnoe lechenie mertsaniia predserdii. M., 2003; s. 41. [in Russian]
- 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.
- Curtis B, Rich MW. Atrial fibrillation in the elderly: mechanisms and management. *Heart Rhythm* 2007; 124 (4): 1577–9.
- Carlsson J, Miketic S, Windeler J et al. STAF Investigators Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (10): 1690–6.
- The Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347 (23): 1825–33.
- Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation – pharmacological intervention in atrial fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000; 356 (9244): 1789–94.
- Hagens VE, Crijns HJ, Van Veldhuisen DJ et al. RAte Control versus Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation study group Rate control versus rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation with mild to moderate heart failure: results from the RAte Control versus Electrical cardioversion (RACE) study. *Am Heart J* 2005; 149 (6): 1106–11.
- Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study. *Circulation* 2004; 109 (12): 509–1513.
- Ionescu-Ittu R, Abrahamowicz M, Jackevicius CA et al. Comparative effectiveness of rhythm control vs rate control drug treatment effect on mortality in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2012; 172: 997–1004.
- Friberg L, Hammar N, Edvardsson N et al. The prognosis of patients with atrial fibrillation is improved when sinus rhythm is restored: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation (SCAF). *Heart* 2009; 95 (12): 1000–5.
- Shelton RJ, Clark AL, Goode K et al. A randomised, controlled study of rate versus rhythm control in patients with chronic atrial fibrillation and heart failure: (CAFE-II Study). *Heart* 2009; 95 (11): 924–30.
- Ушкалова Е.А., Ткачева О.Н., Рунихина Н.К. и др. Особенности фармакотерапии у пожилых пациентов. Введение в проблему. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016; 12 (1): 94–100. / Ushkalova E.A., Tkacheva O.N., Runikhina N.K. i dr. Osobennosti farmakoterapii u pozhilykh patsientov. Vvedenie v problemu. Ratsional'naiia farmakoterapiia v kardiologii. 2016; 12 (1): 94–100. [in Russian]
- Chen J, Hocini M, Bjerregaard T et al. Clinical management of arrhythmias in elderly patients: results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace* 2015; 17: 314–17.
- Karamichalakis N, Letsas KP, Vlachos K et al. Managing atrial fibrillation in the very elderly patient: challenges and solutions. *Vasc Health Risk Management* 2015; 11: 555–62.
- Godtfredsen J. Physiology and pathophysiology of the atria: its role in atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolys* 1999; 7: 3–19.
- January CT, Wann LS, Alpert JS et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2014. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.022
- Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий», 2017 г. <https://www.twirpx.com/file/2258889> / Rekomendatsii RKO, VNOA i ASSKh "Diagnostika i lechenie fibrillatsii predserdii", 2017 g. <https://www.twirpx.com/file/2258889> [in Russian]
- 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 European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Rus J Cardiol* 2017; 7 (147): 7–86.
- Bigger JT, Wyse DS et al. Events in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST): Mortality in the entire population enrolled. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 14–9.
- Greene HL, Roden DM, Katz RJ et al. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial: first CAST... then CAST-II. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19 (5): 894–8.
- Благова О.В., Гиляров М.Ю., Недоступ А.В. Применение антиаритмических препаратов I класса у больных с органическим поражением сердца. Медикаментозное лечение нарушений ритма сердца. Под ред. В.А.Сулимовой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; с. 409–16. / Blagova O.V., Giliarov M.Yu., Nedostup A.V. Primenenie antiaritmicheskikh preparatov I klassa u bol'nykh s organicheskim porazheniem serdtsa. Medikamentochnoe lechenie narushenii ritma serdtsa. Pod red. V.A.Sulimovoi. M.: GEOTAR-Media, 2011; s. 409–16. [in Russian]
- Доцицин В.Л. Спорные вопросы лекарственной терапии аритмий сердца. Кремлиевская медицина. Клин. вестник. 2015; 3: 147–50. / Doshchitsin V.L. Spornyye voprosa lekarstvennoi terapii aritmii serdtsa. Kremlevskaiia meditsina. Klin. vestnik. 2015; 3: 147–50. [in Russian]
- Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И. и др. Общероссийская общественная организация Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей). Секция «Сочетанные патологии». Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2017; 16 (6): 5. / Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkov V.I. i dr. Obshcherossiiskaia obshchestvennaia organizatsiia Assotsiatsiia vrachei obshchei praktiki (semeinykh vrachei). Sektsiia "Sochetannyye patologii". Komorbidnaia patologiiia v klinicheskoi praktike. Klinicheskie rekomendatsii. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2017; 16 (6): 5. [in Russian]
- Antonelli D, Darawsha A, Rimbrat S et al. Propafenone dose for emergency room conversion of paroxysmal atrial fibrillation. *Harefuah* 1999; 136 (11): 857–9.
- Dogan A, Ergene O, Nazli C. Efficacy of propafenone for maintaining sinus rhythm in patients with recent onset or persistent atrial fibrillation after conversion: a randomized, placebo-controlled study. *Acta Cardiol* 2004; 59 (3): 255–61.
- Фомина И.Г., Таризманова А.И., Ветлужский А.В. и др. Пропафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» – открытое, мультицентровое, пилотное исследование в Российской Федерации. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2005; 4: 65–9. / Fomina I.G., Tarizmanova A.I., Vetluzhskii A.V. i dr. Propafenon pri vosstanovlenii sinusovogo ritma u bol'nykh s persistiruiushchei formoi fibrillatsii predserdii. "PROMETEY" – otkrytoe, multitsentrovoye, pilotnoe issledovanie v Rossiiskoi Federatsii. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2005; 4: 65–9. [in Russian]
- Миллер О.Н., Старичков С.А., Поздняков Ю.М. и др. Эффективность и безопасность применения пропафенона (пропанорма) и амиодарона (кордарона) у больных с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности с сохранной систолической

- ской функцией левого желудочка. Многоцентровое открытое рандомизированное проспективное сравнительное исследование «ПРОСТОП». Рос. кардиологический журн. 2010; 4 (84). / Miller O.N., Starichkov S.A., Pozdniakov Iu.M. i dr. Effektivnost' i bezopasnost' primeneniia propafenona (propanorma) i amiodarona (kordarona) u bol'nykh s fibrillatsiei predserdii na fone arterial'noi gipertonii, ishemicheskoi bolezni serdtsa i khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti s sokhrannoi sistolicheskoi funktsiei levogo zheludochka. Mnogotsentrovoye otkrytoe randomizirovannoe prospektivnoe sravnitel'noe issledovanie "PROSTOR". Ros. kardiologicheskii zhurn. 2010; 4 (84). [in Russian]
36. Шубик Ю.В. Амидарон в международных рекомендациях по лечению аритмий. PMЖ. 2008; 21: 1385. / Shubik Iu.V. Amiodaron v mezhdunarodnykh rekomendatsiakh po lecheniiu aritmii. RMZh. 2008; 21: 1385. [in Russian]
 37. Waldo AL, Camm AJ, de Ruyter H et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival With Oral d-Sotalol. Lancet 1996; 348 (9019): 7–12.
 38. Lehmann MH, Hardy S, Archibald D et al. Sex difference in risk of torsade de pointes with d,l-sotalol. Circulation 1996; 94 (10): 2535–41.
 39. Singh BN, Singh SN, Reda DJ et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. N Engl J Med 2005; 352: 1861–72.
 40. Тарасов А.В. Купирующая терапия аритмий. Современные подходы и новые возможности. Клуб аритмологов России. Бюллетень. 2017; 7: 15–6. / Tarasov A.V. Kupiruiushchaya terapiia aritmii. Sovremennye podkhody i novye vozmozhnosti. Klub aritmologov Rossii. Biulleten'. 2017; 7: 15–6. [in Russian]
 41. Каверина Н.В., Лысковцев В.В., Сенова З.П. и др. Этацизин: фармакологические свойства и перспективы клинического применения. Кардиология. 1984; 5: 52–7. / Kaverina N.V., Lyskovtsev V.V., Senova Z.P. i dr. Etatsizin: farmakologicheskie svoystva i perspektivy klinicheskogo primeneniia. Kardiologiia. 1984; 5: 52–7. [in Russian]
 42. Недоступ А.В., Благова О.В. Этацизин: место в лечении аритмий. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2009; 4: 62–8. / Nedostup A.V., Blagova O.V. Etatsizin: mesto v lechenii aritmii. Kardiologiia i serdechno-sosudistaiia khirurgiia. 2009; 4: 62–8. [in Russian]
 43. Кукес В.Г., Шугушев Х.Х., Гнеушев Е.Т. и др. Фармакокинетика и фармакодинамика нового антиаритмического препарата этацизина при приеме внутрь. Сов. медицина. 1985; 4: 81–2. / Kukes V.G., Shugushev Kh.Kh., Gneushev E.T. i dr. Farmakokinetika i farmakodinamika novogo antiaritmicheskogo preparata etatsizina pri prieme vnutr'. Sov. meditsina. 1985; 4: 81–2. [in Russian]
 44. Абдалла А., Рулин В.А., Мазур Н.А. и др. Фармакокинетика и фармакодинамика нового отечественного антиаритмического препарата аллапинина. Фармакол. и токсикол. 1988; 5: 47–9. / Abdalla A., Rulin V.A., Mazur N.A. i dr. Farmakokinetika i farmakodinamika novogo otechestvennogo antiaritmicheskogo preparata allapinina. Farmakol. i toksikol. 1988; 5: 47–9. [in Russian]
 45. Курбанов Р.Д., Абдуллаев Т.А. Фармакодинамика и эффективность аллапинина у больных с нарушениями ритма сердца. Клин. мед. 1988; 10: 52–5. / Kurbanov R.D., Abdullaev T.A. Farmakodinamika i effektivnost' allapinina u bol'nykh s narusheniami ritma serdtsa. Klin. med. 1988; 10: 52–5. [in Russian]
 46. Сыркин А.Л., Иванов Г.Г., Аксельрод А.С. и др. Прогнозирование эффективности поддерживающей антиаритмической терапии при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2010; 4: 84–7. / Syrkin A.L., Ivanov G.G., Aksel'rod A.S. i dr. Prognozirovanie effektivnosti podderzhivaiushchei antiaritmicheskoi terapii pri paroksizmal'noi forme fibrillatsii predserdii. Kardiologiia i serdechno-sosudistaiia khirurgiia. 2010; 4: 84–7. [in Russian]
 47. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R et al. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Lancet 1997; 349 (9053): 675–82.
 48. Julian DG, Camm AJ, Frangin G et al. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. Lancet 1997; 349 (9053): 667–74.
 49. Freemantle N, Cleland J, Young P et al. Beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. BMJ 1999; 318 (7200): 1730–7.
 50. Nuttall SL, Toescu V, Kendall MJ. Beta Blockade after myocardial infarction: beta blockers have key role in reducing morbidity and mortality after infarction. BMJ 2000; 320 (7234): 581.
 51. Tamariz LJ, Bass EB. Pharmacological rate control of atrial fibrillation. Cardiol Clin 2004; 22: 35–45.
 52. Roberts SA, Dias C, Nolan PE et al. Effectiveness and costs of digoxin treatment for atrial fibrillation and flutter. Am J Cardiol 1993; 72: 567–73.
 53. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. J Circulation 2016; 134 (13): 282–93.
 54. Рабочая группа по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского Общества Кардиологов (ЕОК). Рекомендации Европейского Общества Кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. Пер. А.В.Концевой и др. Рос. кардиол. журн. 2012; 4 (102): 3. / Rabochaia gruppa po diagnostike i lecheniiu ostroi i khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti Evropeiskogo Obshchestva Kardiologov (EOK). Rekomendatsii Evropeiskogo Obshchestva Kardiologov (EOK) po diagnostike i lecheniiu ostroi i khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. Per. A.V.Kontsevoi i dr. Ros. kardiol. zhurn. 2012; 4 (102): 3. [in Russian]
 55. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016.
 56. Терещенко С.Н., Арутюнов Г.П., Гиляревский С.Р. и др. Диагностика и лечение миокардитов. Клинические рекомендации. М., 2013; с. 1–40. / Tereshchenko S.N., Arutiunov G.P., Giliarevskii S.R. i dr. Diagnostika i lechenie miokarditov. Klinicheskie rekomendatsii. M., 2013; s. 1–40. [in Russian]
 57. Дишеков М.Р., Темботова Ж.Х., Сичинава Н.В. и др. Современные подходы к лечению больных с синдромом тахикардической. Электростимуляция или гибридный подход к лечению? Анналы аритмологии. 2009; 4: 59–67. / Dishekov M.R., Tembotova Zh.Kh., Sichinava N.V. i dr. Sovremennye podkhody k lecheniiu bol'nykh s sindromom takhikardicheskoi. Elektrostimulatsiia ili gibridnyi podkhod k lecheniiu? Annaly aritmologii. 2009; 4: 59–67. [in Russian]
 58. Канорский С.Г., Скибицкий В.В., Федоров А.В. Клиническая эффективность и возможный риск противорецидивной терапии пароксизмальной фибрилляции предсердий: необходимость учета вегетативных влияний на сердце. Вестн. аритмологии. 1998; 7: 20–6. / Kanorski S.G., Skibitskii V.V., Fedorov A.V. Klinicheskaiia effektivnost' i vozmozhnyi risk protivoretsidivnoi terapii paroksizmal'noi fibrillatsii predserdii: neobkhodimost' ucheta vegetativnykh vliianii na serdtse. Vestn. aritmologii. 1998; 7: 20–6. [in Russian]
 59. Roux JF, Zado E, Callans DJ et al. Antiarrhythmics after ablation of atrial fibrillation (5A Study). Circulation 2009; 120 (12): 1036–40.
 60. Heidenreich PA, Solis P, Estes M et al. 2016 ACC/AHA Clinical Performance and Quality Measures for Adults With Atrial Fibrillation or Atrial Flutter. J Am College Cardiology 2016; 68 (5): 525–68.
 61. Chen SA, Tai CT. Catheter ablation of atrial fibrillation originating from the non-pulmonary vein foci. J Cardiovasc Electrophysiol 2005; 16 (2): 229–32.
 62. Zado E, Callans D, Riley M et al. Long-Term Clinical Efficacy and Risk of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in the Elderly. J Cardiovasc Electrophysiol 2008; 19 (6): 621–6.
 63. Haegeli M, Duru F, Lockwood E et al. Ablation of atrial fibrillation after the retirement age: considerations on safety and outcome. J Int Card Electrophysiol 2010; 28 (3): 193–7.
 64. Tan HW, Wang XH, Shi HF et al. Efficacy, safety and outcome of catheter ablation for atrial fibrillation in octogenarians. Int J Card 2010; 145 (1): 147–8.
 65. Nademanee K, Amnueypol M, Lee F et al. Benefits and risks of catheter ablation in elderly patients with atrial fibrillation. Heart Rhythm 2015; 12 (1): 44–51.
 66. Lim T, Day J, Weiss P et al. More Aggressive Left Atrial Ablation in Elderly Patients does not Increase Procedural Complications and Favorably Impacts Outcomes. J Innovat Card Rhythm Management 2011; 2: 206–11.
 67. Исходы абляции у пациентов пожилого возраста. В кн.: Экспертный консенсусный документ HRS/EHRA/ECAS по катетерной и хирургической абляции фибрилляции предсердий. Под ред. Ю.Л.Шевченко, А.В.Свешникова, А.С.Воробьева, Ю.В.Ставцевой. 2012; с 89–90. / Iskhody ablatsii u patsientov pozhilogo vozrasta. V kn.: Ekspertnyi konsensusnyi dokument HRS/EHRA/ECAS po kateternoi i khirurgicheskoi ablatsii fibrillatsii predserdii. Pod red. Iu.L.Shevchenko, A.V.Sveshnikova, A.S.Vorob'eva, Iu.V.Stavtsevoi. 2012; s 89–90. [in Russian]
 68. Федорова М.Х., Чапурных А.В., Нижниченко Н.Б. и др. Эффективность и безопасность радиочастотной катетерной абляции мерцательной аритмии у пациентов старческого возраста. Клин. практика. 2017; 2: 34–9. / Fedorova M.Kh., Chapurnykh A.V., Nizhniichenko N.B. i dr. Effektivnost' i bezopasnost' radiochastotnoi kate-ternoi ablatsii mertsatel'noi aritmii u patsientov starcheskogo vozrasta. Klin. praktika. 2017; 2: 34–9. [in Russian]
 69. Andrade JG, Khairy P, Verma A et al. Early recurrence of atrial tachyarrhythmias following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol 2012; 35 (1): 106–16.
 70. Themistoclakis S, Schweikert RA, Saliba WJ et al. Clinical predictors and relationship between early and late atrial tachyarrhythmias after pulmonary vein antrum isolation. Heart Rhythm 2008; 5 (5): 679–85.
 71. Miwa Y, Minamiguchi H, Bhandari AK et al. Cannom Amiodarone reduces the amount of ablation during catheter ablation for persistent atrial fibrillation. J Europace 2014; 16: 1007–14.
 72. Catheter Ablation vs. Antiarrhythmic Drug Treatment of Persistent Atrial Fibrillation: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial (SARA Study). 2013.

73. Тарасов А.В., Давтян К.В., Махинова М.М. Результаты применения пропafenона в раннем послеоперационном периоде катетерной радиочастотной изоляции устьев легочных вен для предупреждения ранних предсердных тахикардий. *CardioСоматика*. 2015; 6 (2): 47–52. / Tarasov A.V., Davtian K.V., Makhinova M.M. Results of propafenone use in early postoperative period after pulmonary vein catheter radiofrequency isolation for prevention of early atrial tachyarrhythmias. *Cardiosomatics*. 2015; 6 (2): 47–52. [in Russian]
74. Gu J, Liu X, Tan H et al. Extensive antiarrhythmic drugs after catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *Acta Cardiol* 2012; 67 (4): 407–14.
75. Verma A, Kilicaslan F, Pisano E et al. Response of atrial fibrillation to pulmonary vein antrum isolation is directly related to resumption and delay of pulmonary vein conduction. *Circulation* 2005; 112 (5): 627–35.
76. Berkowitsch A, Greiss H, Vukajlovic D et al. Usefulness of atrial fibrillation burden as a predictor for success of pulmonary vein isolation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28 (12): 1292–301.
77. Baman TS, Gupta SK, Billakanty SR et al. Time to cardioversion of recurrent atrial arrhythmias after catheter ablation of atrial fibrillation and long-term clinical outcome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20 (12): 1321–5.
78. Choi JI, Pak HN, Park JS et al. Clinical significance of early recurrences of atrial tachycardia after atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 1331–7.
79. Pappone C, Vicedomini G, Augello G et al. Radiofrequency catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy: a prospective, randomized, 4-year follow-up trial: the APAF study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4 (6): 808–14.
80. Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen P et al. Radiofrequency Ablation as Initial Therapy in Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2012; 367: 1587–95.
81. Hummel J, Michaud G, Hoyt R et al. Phased RF ablation in persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2014; 11: 202–9.
82. Reynolds MR, Walczak J, White SA et al. Improvements in symptoms and quality of life in patients with paroxysmal atrial fibrillation treated with radiofrequency catheter ablation versus antiarrhythmic drugs. *Irc Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3 (6): 615–23.
83. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ et al. RAAFT-2 Investigators. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA* 2014; 311 (22): 2337.
84. Moreno J, Zamorano JL. The CABANA trial. *Eur Heart J* 2014; 35 (29): 1908–9.
85. www.cabanatrial.org/the-cabana-research-trial, clinicaltrials.gov

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Доцицин Владимир Леонидович – д-р мед. наук, проф. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО ЦГМА. E-mail: vlad.dos@mail.ru
Федорова Марианна Хасановна – аспирант каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО ЦГМА

Легочная гипертензия у больных хронической болезнью почек: распространенность, механизмы развития, перспективы лечения

Т.Е.Руденко^{✉1}, М.П.Васильева², И.Н.Бобкова¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²Университетская клиническая больница №3 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11

✉atianaer@yandex.ru

При хронической болезни почек часто отмечается развитие легочной гипертензии. Генез ее многофакторный, связанный со структурно-функциональными изменениями сердца и факторами, индуцируемыми уремией. В статье обсуждаются факторы риска, подходы к терапии и прогноз легочной гипертензии при хронической болезни почек.

Ключевые слова: легочная гипертензия, хроническая болезнь почек.

Для цитирования: Руденко Т.Е., Васильева М.П., Бобкова И.Н. Легочная гипертензия у больных хронической болезнью почек: распространенность, механизмы развития, перспективы лечения. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 55–60. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000034

Journal Article

Pulmonary hypertension and chronic kidney disease: prevalence, potential mechanisms and treatment

T.E.Rudenko^{✉1}, M.P.Vasilyeva², I.N.Bobkova¹

¹I.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;

²University Clinical Hospital №3 of I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119435, Russian Federation, Moscow, ul. Rossolimo, d. 11

✉atianaer@yandex.ru

Abstract

Pulmonary hypertension is highly prevalent in chronic kidney disease (CKD). The pathogenesis of pulmonary hypertension in CKD is complex and may be induced by left ventricular disorders and "uremic" risk factors. The article is discussed prognosis and therapeutic potential in patients with CKD.

Key words: pulmonary hypertension, chronic kidney disease.

For citation: Rudenko T.E., Vasilyeva M.P., Bobkova I.N. Pulmonary hypertension and chronic kidney disease: prevalence, potential mechanisms and treatment. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 55–60. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000034

В последнее десятилетие внимание исследователей привлекает новый аспект кардиоренальных взаимоотношений – формирование легочной гипертензии (ЛГ) у пациентов с нарушением функции почек. ЛГ – группа заболеваний, характеризующаяся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии (ДЛА), которое приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной смерти пациентов. Согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению легочной гипертензии ее наличие устанавливают, если при катетеризации правых отделов сердца (КПОС) уровень среднего ДЛА превышает 25 мм в покое [1]. В норме среднее ДЛА в покое составляет в 14 ± 3 мм рт. ст. и не превышает 20 мм рт. ст. Классификация ЛГ на протяжении десятилетий пересматривалась. Пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) были включены в раздел «ЛГ с неясной или многофакторной этиологией» относительно недавно, в 2008 г. – больные, получающие лечение программным гемодиализом (ГД), а в 2013 г. – пациенты на додиализных стадиях ХБП [2, 3]. Количество публикаций, посвященных ЛГ при ХБП, с 2012 г. прогрессивно увеличивается, что демонстрирует актуальность данной проблемы [4].

Современная клиническая классификация ЛГ включает 5 групп патологических состояний, ассоциированных с повышением ДЛА:

- 1) идиопатическая ЛГ (ИЛГ);
- 2) ЛГ вследствие поражения левых отделов сердца;
- 3) ЛГ вследствие нарушения респираторной системы;
- 4) ЛГ при хронической тромбоэмболии;
- 5) ЛГ неизвестного или смешанного генеза (см. таблицу) [1].

Обращает на себя внимание, что нарушение функции почек может встречаться при различных клинических состояниях, приводящих к ЛГ [5]. Так, у пациентов, входящих в 1-ю группу ЛГ, почечная дисфункция развивается вследствие выраженной коморбидности (диффузные заболевания соединительной ткани, цирроз печени, ВИЧ-инфекция и др.), а также вследствие эпизодов острого почечного повреждения при правожелудочковой недостаточности [5, 6]. Сердечную недостаточность выявляют у 30–40% больных, получающих диализную терапию [7, 8]. Поражение почек и легких часто сосуществует: у 26% пациентов с хронической обструктивной болезнью легких функция почек снижена [11], у 60% больных ХБП выявляют синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) – в 60% [9, 10]. Риск тромбоэмболии легочных сосудов на додиализной стадии почти в 3 раза выше, чем в общей популяции, а в терминальной стадии ХБП он увеличивается в 8 раз [12]. Таким образом, с одной стороны, у многих больных ХБП повышение ДЛА можно объяснить заболеваниями, представленными в 1–4-й группах. С другой стороны, наличие ЛГ в отсутствие этих состояний позволило исследователям

Клиническая классификация ЛГ [1, 5]		
Группа ЛГ	Заболевания	Перекрест (overlap) с ХБП
1. ЛАГ	1.1. ИЛГ 1.2. Наследуемая ЛГ (мутации генов BMPR2, ALK1 и др.) 1.3. Индуцированная приемом лекарственных препаратов и токсинов 1.4. Ассоциированная с: • диффузными заболеваниями соединительной ткани • ВИЧ-инфекцией • портальной гипертензией • врожденными пороками сердца (системно-легочные шунты) 1.5. Персистирующая ЛАГ новорожденных	Повторяющиеся эпизоды острого почечного повреждения при ИЛГ Поражение почек в рамках ВИЧ-инфекции, системной склеродермии, цирроза печени
2. ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца	Систолическая дисфункция Диастолическая дисфункция Клапанные пороки сердца	Высокая частота систолической и/или диастолической недостаточности при ХБП
3. ЛГ, ассоциированная с патологией дыхательной системы и/или гипоксемией	Хроническая обструктивная болезнь легких Интерстициальные заболевания легких Синдром альвеолярной гиповентиляции СОАС Высокогорная ЛГ	Высокая частота распространенности хронической обструктивной болезни легких и СОАС при ХБП
4. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ	Тромбоэмболия легочных сосудов	Высокий риск тромбоэмболии при ХБП (тромбоз АВФ)
5. Смешанные формы	Гематологические заболевания Системные заболевания: саркоидоз, легочный гистиоцитоз и др. Метаболические нарушения Другие (шистосомоз, компрессия легочных сосудов, хронический медиастинит, др.) ХБП	«Необъяснимая» ЛГ при ХБП

сформулировать понятие «необъяснимой» ЛГ (5-я группа) [13] и обсуждать самостоятельную роль уремии со своими расстройствами в генезе ЛГ при ХБП.

Эпидемиология

По данным крупного метаанализа (n=7112, сроки наблюдения – 1–7 лет), у больных при широком спектре нарушения почечных функций от C1 до C5D частота ЛГ составила 23% [14]. У больных, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), повышение ДЛА по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) регистрировалось в 30–58% случаев при лечении ГД и 12,5–42% при проведении перитонеального диализа (ПД) [13–20]. Срок диализной терапии был значим для развития ЛГ. Так, повышение ДЛА на додиализном этапе выявлялось у 25% больных, при лечении ГД в течение 1–2 лет – у 38%, при продолжении диализной терапии свыше 2 лет – у 58% [21]. Результаты другого метаанализа от 2017 г. (21 исследование, n=8012) продемонстрировали, что ЛГ у больных на додиализных стадиях ХБП выявлялась в 33% случаев: у больных ХБП C3–C5 повышение ДЛА регистрировали в 3 раза чаще по сравнению с пациентами с ХБП C1–C2 [4]. Обобщая эти данные, можно констатировать, что у больных с нарушением функции почек ЛГ развивается в 2–8 раз чаще, чем в общей популяции, где ее выявляют в 5–9% случаев [22, 23].

Вариабельность данных о распространенности ЛГ при ХБП можно объяснить дизайном исследований, размером выборки, стадией диализной терапии, временем измерения ДЛА в период диализного цикла. В подавляющем большинстве исследований определение ДЛА проводилось не с использованием «золотого стандарта» – КПОС, а с помощью ЭхоКГ. При данном методе исследования пороговый уровень систолического ДЛА (СДЛА) варьировал от 25 до 45 мм рт. ст. [4, 14–24]. В REPPER-Study у больных с продвинутой ХБП и необъяснимой одышкой использовали КПОС [25]. Авторы сообщают, что у больных ХБП IV/V стадий повышение давления в ЛГ диагностировали в 77% случаев, тогда как у пациентов, находящихся на ЗПТ, – в 72% случаев до начала сеанса ГД и 60% после. Однако, учитывая критерии включения больных, данная работа не может дать точную оценку распространенности ЛГ при ХБП. В то же время авторы убедительно показали роль гипер-

гидратации в развитии ЛГ и важность точного определения ДЛА только после ее устранения [25]. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования частоты, выраженности и времени развития данного расстройства на разных стадиях ХБП.

Патогенез

В формировании ЛГ при ХБП обсуждают вклад нескольких факторов. Нарушение функции почек тесно сопряжено со структурными и функциональными изменениями сердечно-сосудистой системы. Персистирование повышенного давления в легочных капиллярах вследствие дисфункции миокарда приводит к ремоделированию легочного сосудистого русла. В большинстве исследований обнаружены корреляционные связи между наличием ЛГ и признаками сердечной дисфункции по данным ЭхоКГ [4, 14–21, 24]. Наличие у пациентов с терминальной стадией ХБП диастолической дисфункции миокарда левого желудочка сердца существенно увеличивало риск развития ЛГ (отношение шансов 21,9; 95% доверительный интервал 6,5–73,0) [26]. Данные ЭхоКГ об отсутствии различий в группах больных ЛГ и без нее подразумевают вклад других факторов риска [13].

Наличие артериовенозной фистулы (АВФ) обуславливает ряд гемодинамических эффектов: снижение системного сосудистого сопротивления, увеличение венозного возврата к сердцу и повышение сердечного выброса, что усиливает легочный кровоток и приводит к повышению ДЛА. Высокую частоту развития ЛГ у больных, получающих лечение ГД, по сравнению с пациентами, находящимися на ПД, отчасти связывают с ее наличием. Сообщается о взаимосвязи между развитием ЛГ и скоростью кровотока в фистуле, временем ее функционирования и локализацией [27–29], но в ряде работ такой связи обнаружить не удалось [17, 30]. При временной компрессии АВФ или успешной трансплантации почки показатели СДЛА и сердечного выброса снижались, что подтверждает вклад АВФ и уремии в развитие ЛГ [27].

Перегрузка объемом может способствовать хроническому венозному застою в легких, а также нарушать диастолическую функцию левого желудочка [12, 31]. У больных ЛГ, находящихся на ГД, отмечалась более выраженная меж-

диализная прибавка массы тела по сравнению с лицами с нормальным ДЛА [15]. Значимое снижение ДЛА по данным КПОС фиксировалось сразу после диализной сессии [25]. У пациентов, находящихся на ПД, частота ЛГ при гиперволемии была достоверно выше, чем при нормоволемии (27 и 3,6% соответственно) [20]. Кроме того, у больных ХБП часто обнаруживают связь между гиперволемией и СОАС, характеризующимся эпизодами гипоксемии, что способствует формированию ЛГ [5, 31].

При сравнении групп больных с нормальным и сниженным уровнем гемоглобина в отношении развития ЛГ получены противоречивые результаты. Известный неблагоприятный эффект анемии в отношении высокого сердечно-сосудистого риска при ХБП, вероятно, можно экстраполировать на легочное сосудистое русло, поскольку гипоксия является мощным триггером формирования ЛГ [3, 4, 12, 32].

Другой возможный патогенетический фактор развития ЛГ при ХБП – развитие сосудистой кальцификации, приводящей к жесткости и утолщению стенки легочных сосудов и способствующей эндотелиальной дисфункции [5, 12, 31]. В экспериментальной работе в условиях уремии продемонстрировано влияние вторичного гиперпаратиреоза на развитие кальцификации легочных сосудов со снижением их податливости [33]. После паратиреоидэктомии эти изменения регрессировали. По данным аутопсии у больных, леченных ГД, отмечается выраженная эктопическая кальцификация как паренхимы легких, так и легочных сосудов [34]. Однако, несмотря на то что по данным скинтиграфии кальцификацию легких фиксировали почти у 40% больных, находящихся на программном ГД, связи данных изменений с повышением ДЛА обнаружить не удалось [35]. В то же время выявлена взаимосвязь между наличием ЛГ и кальцификацией периферических сосудов у больных, находящихся на ЗПТ [36]. Данные о влиянии изменений уровней фосфора, кальция, паратиреоидного гормона на развитие ЛГ у пациентов с нарушением функции почек противоречивы, что требует уточнения роли этого звена в формировании ЛГ [5, 12, 26, 27, 36].

Снижение функции почек сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции [37]. У больных, имеющих ЛГ и получающих терапию ГД, выявляли низкий уровень оксида азота (NO) по сравнению с пациентами с нормальным уровнем ДЛА. После проведения диализной терапии концентрация метаболитов NO в обеих группах увеличивалась более значимо у больных без ЛГ. Уровень эндотелина-1 был высоким у всех больных и значимо не изменялся после сеансов ГД [27]. Сообщается о повышении уровня тромбосана у пациентов с ХБП, развивших ЛГ. Повышение его концентрации во время сеанса ГД связывают с дегрануляцией нейтрофилов при контакте крови с диализной мембраной [26]. Следствием его активации в легочных венах считается следствие давления в сосудах микроциркуляторного русла легких с нарушением нормального газообмена, гипоксией и легочной вазоконстрикцией. Несмотря на то что увеличение уровня асимметричного диметиларгинина не являлось фактором риска развития ЛГ у больных, находящихся на ПД [20], данные, свидетельствующие о его роли в развитии ХБП, СОАС, легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) при сохранной функции почек, позволяют обсуждать вклад асимметричного диметиларгинина в развитие ЛГ при ХБП [5, 12, 38].

Еще одним механизмом ЛГ, связанным с повышением легочного сосудистого сопротивления, считают повторные эпизоды тромбоэмболий из АВФ или диализных магистралей. Обструкция микротромбами приводит к воспалению, активации комплемента, ишемии и склерозу в микроциркуляторном русле легких [39].

Среди других факторов развития ЛГ, непосредственно связанных с уремией, обсуждают вклад хронического системного воспаления, уремических токсинов, биосовмести-

мости диализных мембран. В исследовании с участием 39 больных ЛГ, находящихся на программном ГД, выявлено повышение концентрации фракционного выдыхаемого NO (FeNO) – показателя локального легочного воспаления и маркеров системного воспаления и цитокинов (С-реактивного белка, интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, фактора некроза опухоли α). Между биомаркерами системного и локального воспаления легочной ткани обнаружена тесная связь [29]. Прямое влияние уремических токсинов на развитие ЛГ оценить трудно. Тем не менее накапливаются данные, что у больных на программном ГД, развивших ЛГ, показатели Kt/V и клиренса мочевины были хуже, чем у пациентов с нормальным ДЛА [18, 40]. Таким образом, адекватность диализной терапии может быть одной из детерминант развития ЛГ при ХБП. При проведении диализной терапии через центральный венозный катетер с применением высокопоточной синтетической диализной мембраны из полисульфона регистрировали не зависящее от объема ультрафильтрации более выраженное снижение уровня СДЛА, чем при использовании целлюлозной мембраны [41]. Считают, что при контакте крови с целлюлозной мембраной происходят выраженная активация нейтрофилов, их секвестрация в легочных капиллярах с нарушением микроциркуляции и развитием воспаления.

Таким образом, наличие ХБП сопряжено с развитием ЛГ. Формирование последней при нарушении функции почек происходит при сочетанном воздействии ряда факторов: сердечной дисфункции, гипергидратации, уремической васкулопатии, эндотелиальной дисфункции, диализной терапии. Необходимы дальнейшие исследования механизмов, вызывающих повышение ДЛА при ХБП.

Последствия

Прогностическую значимость повышения ДЛА убедительно доказывают результаты крупного метаанализа (n=7112 пациентов, срок наблюдения 1–7 лет). Наличие ЛГ достоверно увеличивало риск общей и сердечно-сосудистой смертности, а также сердечно-сосудистых событий у всех категорий больных ХБП. На додиализных стадиях ХБП этот риск был ниже, чем у пациентов, получающих ЗПТ. Риск смертности при наличии ЛГ был сопоставим при любом виде диализного лечения [14].

У кандидатов на пересадку почки повышение давления в правом желудочке сердца более 50 мм рт. ст. до операции приводило почти к 4-кратному снижению их выживаемости после трансплантации почки – отношение рисков 3,75 (1,17–11,97; $p=0,016$) [21]. В другой работе у реципиентов почечного трансплантата наличие ЛГ до операции было предиктором его раннего отторжения в основном при пересадке трупного донорского органа. По мнению авторов, это может быть связано как с гемодинамическими изменениями, так и с дисбалансом между вазоактивными веществами. Восстановление функций почек после успешной трансплантации приводило к снижению уровня ДЛА [42].

Лечение

Лечение ЛГ определяется ее этиологией. В настоящее время разработаны рекомендации только для терапии ЛАГ (1-я группа) [1, 2]. Для пациентов с вторичной ЛГ вследствие нарушения функции левых отделов сердца, заболеваний легких, хронической тромбоэмболии целью лечения является воздействие на причину патологических состояний. Сочетанное воздействие нескольких факторов при ХБП подчеркивает важность точного определения причин повышения ДЛА у этих больных, что поможет выработать адекватные терапевтические подходы.

В настоящее время отсутствуют исследования, посвященные лечению ЛГ у больных с почечной дисфункцией. Учитывая, что большинство пациентов с ХБП относятся ко 2-й группе ЛГ, у них может быть оправдано использова-

ние кардиотропных препаратов, улучшающих функцию левых отделов сердца, эффективно применяемых в общей популяции [5, 12].

Трудно переоценить меры, направленные на устранение гипергидратации: терапию диуретиками, ограничение приема поваренной соли, адекватность дозы диализа. Если, несмотря на устранение гиперволемии и лечение дисфункции левого желудочка сердца, ЛГ персистирует, то требуется проведение КПОС. После определения давления заклинивания и СДЛА методом выбора является либо интенсификация диуретической и/или кардиотропной терапии, либо лечение препаратами, рекомендованными для терапии ЛАГ (простагландины, антагонисты рецепторов эндотелина, селективные ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа) [5, 12]. Данные вазодилататоры обладают специфическими механизмами, устраняющими эндотелиальную дисфункцию, с доказанной эффективностью в отношении улучшения качества жизни, течения заболевания и прогноза при ЛАГ [1, 2]. Сообщается о значимом снижении уровня ДЛА, выраженности сердечной недостаточности и лучшей выживаемости у пациентов с ЛАГ, находящихся на ГД, при лечении антагонистами рецепторов эндотелина (бозентан) [43, 44]. В то же время исследование, оценивающее эффективность вазодилататора эпопростенола у больных со 2-м классом ЛГ и выраженной сердечной недостаточностью, было досрочно прекращено из-за высокой частоты летальных исходов у пациентов [45].

Несмотря на противоречивые результаты о влиянии вторичного гиперпаратиреоза на развитие ЛГ, показано, что применение активаторов рецепторов витамина D было ассоциировано с низким риском формирования ЛГ у больных на программном ГД, что в том числе может быть связано с их положительным влиянием на диастолическую функцию миокарда левого желудочка сердца [18].

Снижение ДЛА вследствие нормализации сердечного выброса отмечалось после компрессии АВФ, а также при ее хирургическом лигировании или проведении гемодиализной терапии через туннельный яремный катетер [27, 46]. После успешной трансплантации почки также выявляли регресс ЛГ, что наряду с гемодинамическими механизмами (снижение сердечного выброса) может быть связано с улучшением воспалительного статуса на фоне иммуносупрессивной терапии, снижением уровня цитокинов, удалением уремических токсинов, устранением эндотелиальной дисфункции и ремоделированием сосудистого русла [27, 42]. Таким образом, лечение ЛГ при ХБП представляет собой дилемму. С одной стороны, диализная терапия позволяет сохранить пациенту жизнь, с другой стороны, частота ЛГ после начала диализной терапии значительно возрастает и неблагоприятно влияет на прогноз у этой категории больных. С учетом прогностического значения ЛГ целесообразно определение ДЛА у кандидатов для трансплантации почки.

Таким образом, ЛГ у больных ХБП имеет сложный генез, необходимо дальнейшее изучение механизмов ее развития. Остается открытым вопрос лечения ЛГ у пациентов с ХБП. Определение ДЛА может служить новым полезным параметром в стратификации сердечно-сосудистого риска у больных уремиями.

Литература/References

1. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Терапевтический архив. 2014; 9: 4–23. / Chazova I.E., Avdeev S.N., Tsareva N.A. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu legochnoi gipertenzii. Therapeutic Archive. 2014; 9: 4–23. [in Russian]
2. Galie N, Hoeper MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2009; 30: 2493–537.
3. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013; 62: D34–D41.
4. Shang W, Li Y, Ren Y et al. Prevalence of pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease without dialysis: a meta analysis. International Urology and Nephrology. Electronic supplementary material.
5. Sise ME, Courtwright A, Channick RN. Pulmonary hypertension in patients with chronic and end-stage kidney disease. Kidney Int 2013; 84: 682–92.
6. Haddad F, Fuh E, Peterson T et al. Incidence, correlates, and consequences of acute kidney injury in patients with pulmonary arterial hypertension hospitalized with acute right-side heart failure. J Card Fail 2011; 17: 533–9.
7. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. Kidney Int 2004; 65: 2380–9.
8. Stack AG, Bloembergen WE. A cross-sectional study of the prevalence and clinical correlates of congestive heart failure among incident US dialysis patients. Am J Kidney Dis 2001; 38: 992–1000.
9. Kraus MA, Hamburger RJ. Sleep apnea in renal failure. Adv Perit Dial 1997; 13: 88–92.
10. Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med. 1993; 328: 1230–5.
11. Kumar G, Sakhuja A, Taneja A et al. Pulmonary embolism in patients with CKD and ESRD. Clin J Am Soc Nephrol 2012; 7: 1584–90.
12. Bolognani D, Rastelli S, Agarwal R, et al. Pulmonary Hypertension in CKD. Am J Kidney Dis 2013; 61(4): 612–22.
13. Yigla M, Fruchter O, Aharonson D et al. Pulmonary hypertension is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients. Kidney Int 2009; 75: 969–75.
14. Tang M, Batty J, Lin C et al. Pulmonary Hypertension, Mortality, and Cardiovascular Disease in CKD and ESRD Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. AJKD 2018; 72: 75–8.
15. Fabbian F, Cantelli S, Molino C et al. Pulmonary hypertension in dialysis patients: a cross-sectional Italian study. Int J Nephrol 2010; 2011: 283475.
16. Ramasubbu K, Deswal A, Herdejurgan C et al. A prospective echocardiographic evaluation of pulmonary hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States: prevalence and clinical significance. Int J Gen Med 2010; 3: 279–86.
17. Unal A, Tasdemir K, Oymak S et al. The long-term effects of arteriovenous fistula creation on the development of pulmonary hypertension in hemodialysis patients. Hemodial Int 2010; 14: 398–402.
18. Agarwal R. Prevalence, determinants and prognosis of pulmonary hypertension among hemodialysis patients. Nephrology Dialysis Transplantation 2012; 27: 3908–14.
19. Бородулина Е.О., Карпунин С.А., Шутов А.М. Легочная гипертензия у больных на гемодиализе. Клин. нефрология. 2015; 1: 19–22. / Borodulina E.O., Karpunin S.A., Shutov A.M. Legochnaia gipertenzia u bol'nykh na gemodialize. Klin. nefrologia. 2015; 1: 19–22. [in Russian]
20. Unal A, Sipahioğlu M, Oguz F et al. Pulmonary hypertension in peritoneal dialysis patients: prevalence and risk factors. Perit Dial Int 2009; 29: 191–8.
21. Issa N, Krowka MJ, Griffin MD et al. Pulmonary hypertension is associated with reduced patient survival after kidney transplantation. Transplantation 2008; 86: 1384–8.
22. Lam CS, Borlaug BA, Kane GC et al. Age-associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general population. Circulation 2009; 119: 2663–70.
23. Strange G, Playford D, Stewart S et al. Pulmonary hypertension: prevalence and mortality in the Armadale echocardiography cohort. Heart 2012; 98: 1805–11.
24. Руденко Т.Е., Васильева М.П., Соломахина Н.И., Кутырина И.М. Факторы риска развития легочной гипертензии на додиализном этапе хронической болезни почек. Терапевтический архив. 2016; 88 (6): 33–9. / Rudenko T.E., Vasil'eva M.P., Solomakhina N.I., Kutyryna I.M. Faktory riska razvitiia legochnoi gipertonii na dodializnom etape khronicheskoi bolezni pochek. Therapeutic Archive. 2016; 88 (6): 33–9. [in Russian]
25. Pabst S, Hammerstingl C, Hundt F et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease on dialysis and without dialysis: results of the PEPPER-Study. PLoS One 2012; 7: e35310.
26. Abdelwhab S, Elshinnawy S. Pulmonary hypertension in chronic renal failure patients. Am J Nephrol 2008; 28: 990–7.
27. Nakhoul F, Yigla M, Gilman R et al. The pathogenesis of pulmonary hypertension in haemodialysis patients via arterio-venous access. Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 1686–92.
28. Havlucu Y, Kursat S, Ekmekci C et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic renal failure. Respiration 2007; 74: 503–10. DOI: 10.1159/00010295343
29. Yu TM, Chen YH, Hsu JY et al. Systemic inflammation is associated with pulmonary hypertension in patients undergoing haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 1946–51. DOI: 10.1093/ndt/gfn751
30. Yigla M, Banderski R, Azzam ZS et al. Arterio-venous access in end-stage renal disease patients and pulmonary hypertension. Ther Adv Respir Dis 2008; 2: 49–53.

31. Kawar B, Ellam T, Jackson C, Kiely D. Pulmonary Hypertension in Renal Disease: Epidemiology, Potential Mechanisms and Implications. *Am J Nephrol* 2013; 37: 281–90.
32. Kosmadakis G, Aguilera D, Carceles O et al. Pulmonary hypertension in dialysis patients. *Renal Failure* 2013; 35 (4): 514–20.
33. Akmal M, Barndt RR, Ansari AN et al. Excess PTH in CRF induces pulmonary calcification, pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy. *Kidney Int* 1995; 47: 158–63.
34. Kuzela DC, Huffer WE, Conger JD et al. Soft tissue calcification in chronic dialysis patients. *Am J Pathol* 1977; 86: 403–24.
35. Yigla M, Keidar Z, Safadi I et al. Pulmonary calcification in hemodialysis patients: correlation with pulmonary artery pressure values. *Kidney Int* 2004; 66: 806–10.
36. Sun C, Chang HJ, Kim MG et al. Relation ship between pulmonary hypertension, peripheral vascular calcification, and major cardiovascular events indialys is patients. *Kidney Res Clin Pract* 2015; 34: 28–34.
37. Thambyrajah J, Landray MJ, McGlynn FJ et al. Abnormalities of endothelial function in patients with predialysis renal failure. *Heart* 2000; 83: 205–9.
38. Казымлы А.В., Гончарова Н.С., Березина А.В. и др. Исследование сывороточного уровня асимметричного диметиларгинина у больных легочной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2014; 1 (20): 45–52. / Kazymly A.V., Goncharova N.S., Berezina A.V. i dr. Issledovanie syvorotochnogo urovnia asimmetrichnogo dimetilarginina u bol'nykh legochnoi gipertenziei. *Arterial'naia gipertenziia*. 2014; 1 (20): 45–52. [in Russian]
39. Barak M, Nakhoul F, Katz Y. Pathophysiology and clinical implications of microbubbles during hemodialysis. *Semin Dial* 2008; 21 (3): 232–8.
40. Zhao LJ, Huang SM, Liang T, Tang H. Pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction in hemodialysis patients. *Eur Rev Med Pharmacological Sci* 2014; 18: 3267–73.
41. Kiykim AA, Horoz M, Ozcan T et al. Pulmonary hypertension in haemodialysis patients without arteriovenous fistula: the effect of dialyzer composition. *Ren Fail* 2010; 23: 1148–52.
42. Zlotnick DM, Axelrod DA, Chobanian MC et al. Non-invasive detection of pulmonary hypertension prior to renal transplantation is a predictor of increased risk for early graft dysfunction. *Nephrol Dial Transpl* 2010; 25: 3090–6.
43. Nishimura M, Tokoro T, Yamazaki S, Hashimoto T et al. Idiopathic pre-capillary pulmonary hypertension in patients with end-stage kidney disease: effect of endothelin receptor antagonists. *Clin Exp Nephrol* 2017; 21: 1088–96.
44. Liefeldt L, van Giersbergen PL, Dingemans J et al. Treatment of secondary pulmonary hypertension with bosentan and its pharmacokinetic monitoring in ESRD. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 923–6.
45. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1997; 134: 44–54.
46. Clarkson MR, Giblin L, Brown A et al. Reversal of pulmonary hypertension after ligation of a brachiocephalic arteriovenous fistula. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: E8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Руденко Татьяна Евгеньевна – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: atatianaer@yandex.ru

Васильева Мария Павловна – канд. мед. наук, врач-нефролог отделения «Искусственная почка» Клиники ревматологии, нефрологии и нефропатологии им. Е.М.Тареева УКБ №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: gelianna@mail.ru

Бобкова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: irbo.mma@mail.ru

Современные возможности применения нитропрепаратов у больных с ишемической болезнью сердца: от стенокардии до полиморбидности

Г.Н.Гороховская^{✉1}, Ю.А.Васюк¹, А.И.Мартынов¹, Е.Ю.Майчук¹, В.Л.Юн¹, И.В.Трутен², М.М.Петина³

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

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.И.Спасокукоцкого» Департамента здравоохранения г. Москвы. 127206, Россия, Москва, ул. Вучетича, д. 21;

³Клинико-диагностический центр «МЕДСИ на Белорусской». 123056, Россия, Москва, Грузинский пер., д. 3а

✉gorokhovskaya@list.ru

Нитраты продолжают широко использоваться для лечения разных форм ишемической болезни сердца. Тенденция к отказу от применения пролонгированных форм ди- и мононитратов, связанная с появлением новых антиангинальных средств, неправомерна, поскольку и в поликлинической, и в госпитальной практике невозможно отказаться от использования положительных свойств этих препаратов в комбинированном лечении кардиологических больных. Наряду с нитратами рядом исследований статистически значимо доказана целесообразность введения метаболической цитопротекции в комплексную терапию, благодаря которой можно сократить сроки пребывания больного в стационаре, снизить частоту ангиальных приступов и потребность в нитратах, увеличить толерантность пациентов к физической нагрузке, облегчить течение и улучшить прогноз заболевания.

Ключевые слова: нитраты, ишемическая болезнь сердца, полиморбидность, метаболическая терапия, мeldonium, Милдронат.

Для цитирования: Гороховская Г.Н., Васюк Ю.А., Мартынов А.И. и др. Современные возможности применения нитропрепаратов у больных с ишемической болезнью сердца: от стенокардии до полиморбидности. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 61–68. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180063

Journal Article

Modern opportunities of nitropreparations in patients with ischemic heart disease: from angina to polymorbidity

G.N.Gorokhovskaya^{✉1}, Yu.A.Vasyuk¹, A.I.Martynov¹, E.Yu.Maychuk¹, V.L.Yun¹, I.V.Truten², M.M.Petina³

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;

²S.I.Spaskukotsky City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow. 127206, Russian Federation, Moscow, ul. Vucheticha, d. 21;

³Clinical Diagnostic Center "MEDSI on the Belorusskaya". 123056, Russian Federation, Moscow, Gruzinskiy per., d. 3a

✉gorokhovskaya@list.ru

Abstract

Nitrates are still widely used in treatment of different types of ischemic heart disease. The trend to reduction of prolonged di- and mononitrate forms use that is coming from new antianginal medications development cannot be considered justified. In both outpatient and hospital practice, it is impossible to abandon the use of the positive properties of these medicines in the combined treatment of cardiac diseases. Along with nitrates, effect of metabolic cytoprotection use in complex treatment was proven to be statistically significant in a number of studies. It results in decreased length of hospital stay, angina frequency, and nitrate use reduction as well as in patients' exercise tolerance increase, disease course modification, and disease prognosis improvement.

Key words: nitrates, ischemic heart disease, polymorbidity, metabolic support, meldonium, Mildronate.

For citation: Gorokhovskaya G.N., Vasyuk Yu.A., Martynov A.I. et al. Modern opportunities of nitropreparations in patients with ischemic heart disease: from angina to polymorbidity. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 61–68. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180063

Среди сердечно-сосудистых заболеваний ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее осложнения остаются основной причиной смертности и инвалидизации населения. Так, в России смертность от болезней системы кровообращения составляет 56,5% в общей структуре летальности, и около 1/2 случаев приходится на смертность от ИБС [1].

По данным Фремингемского исследования, стенокардия напряжения – первое проявление ИБС у мужчин в 40,7% случаев, а у женщин – в 56,5% [2]. Кроме того, установлено, что смертность больных со стабильной стенокардией составляет 2% в год, а у 2–3% ежегодно развивается нефатальный инфаркт миокарда.

Несмотря на успехи в лечении ИБС, обусловленные внедрением ангиопластики, использованием эффективных гиполипидемических средств, фибринолитиков, появлением высокотехнологичных методов неоангиогенеза, традиционная антиангинальная терапия коронарного ате-

росклероза остается основополагающей в арсенале терапевтов и кардиологов.

Клинические проявления ИБС весьма разнообразны. Это стабильная стенокардия, безболевого ишемия миокарда, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность и внезапная смерть. В связи с неуклонным ростом численности больных с ИБС, а также с учетом часто встречаемой полиморбидности, поиск новых подходов к лечению данных пациентов является весьма актуальным.

В настоящее время основным направлением стало улучшение качества жизни больных, подразумевающее уменьшение числа болевых приступов и оптимизацию прогноза – уменьшение прогрессирования атеросклероза и снижение риска внезапной коронарной смерти [3]. Наличие выраженного и быстрого антиангинального и антиишемического эффектов у нитратов позволяет широко применять

Таблица 1. Продолжительность действия различных форм нитратов

Действие	Продолжительность действия	Препарат, форма
Ультракороткое	До 20 мин	Сублингвальные таблетки НГ и буккальные таблетки НГ
Короткое	До 2 ч	Аэрозоль ИСДН
Умеренно пролонгированное	От 2 до 6 ч	Обычные таблетки НГ, ИСДН и ИЗ-5-МН для приема внутрь
Значительно пролонгированное	От 6 до 24 ч	Специальные таблетки и капсулы ИСДН и ИЗ-5-МН, накожные лекарственные формы НГ

эту группу для купирования проявлений стенокардии, профилактики развития приступов перед вызываемой физической нагрузкой в составе комбинированной терапии у больных с различными формами ИБС, что приводит к улучшению клинического состояния.

Механизм действия нитратов

Потенциально полезными считают следующие фармакологические эффекты органических нитратов:

- благоприятное влияние на коронарное кровообращение;
- расширение системных вен, артерий и артериол, что приводит к сокращению притока крови к сердцу (уменьшение преднагрузки), снижению давления в камерах сердца и напряжения миокарда. Уменьшение преднагрузки на сердце приводит к снижению конечного диастолического давления в левом желудочке (ЛЖ) и потребности в кислороде;

- частичная компенсация нарушенной функции эндотелия в процессе метаболизма оксида азота (NO) за счет возмещения недостатка эндотелиального фактора релаксации.

Все нитраты способны высвобождать NO в сосудистой стенке. NO активизирует гуанилатциклазу и повышает уровень циклического гуанозинмонофосфата в гладкой мускулатуре сосудистой стенки, а также в тромбоцитах, вследствие чего происходят расслабление гладкой мускулатуры и торможение агрегации тромбоцитов. За счет этого осуществляется вазодилатирующее действие нитратов, направленное в основном на венозную систему. Вследствие этого уменьшается венозный возврат крови к сердцу, что приводит к снижению давления в желудочках сердца. Данный гемодинамический эффект нитратов уменьшает потребность миокарда в кислороде и сокращает ишемию миокарда [4].

Положительные эффекты нитратов обусловлены увеличением объема и перераспределением артериального коронарного кровотока за счет раскрытия трансмуральных артерий с активизацией ретроградного кровотока в субэндокардиальных слоях миокарда. Также они способствуют росту парциального давления кислорода в перифарктной зоне и ограничению ее размеров, что приводит к улучшению сократимости ЛЖ за счет уменьшения зон дискинезий. Кроме того, нитраты вызывают дилатацию коронарных артерий через конечный продукт метаболизма нитратов, который в норме обеспечивает дилатацию коронарных артерий и количество которого снижается при атеросклерозе. В связи с этим терапия нитратами, обеспечивающая восполнение дефицита эндогенного эндотелиального релаксирующего фактора, в определенной степени может рассматриваться как заместительная [5].

Нитраты обладают антитромботическим и антиагрегантным эффектами. Таким образом, перечисленные поликомпонентные эффекты нитратов обеспечивают антиангинальный и антиишемический эффект у больных как со стабильной, так и с острыми формами ИБС. То есть нитраты решают ряд важных задач лечения ИБС: устраняют ишемию миокарда и ее основное клиническое проявление – стенокардию, влияют на показатели качества жизни пациента.

Классификация нитроглицеридов

Согласно современной классификации, к нитроглицеридаторм относят органические нитраты: нитроглицерин

(НГ), изосорбид динитрат (ИСДН) и изосорбид-5-мононитрат (ИЗ-5-МН), являющийся естественным метаболитом ИСДН [6].

К нитроглицеридаторм относят также сиднонимин (на практике используют только молсидомин) и другие донаторы NO: амилнитрит, нитропруссид натрия.

Нитраты принято различать по лекарственным формам:

- всасывающиеся через слизистую оболочку рта (таблетки НГ для приема под язык, аэрозоли НГ и ИСДН);
- всасывающиеся в желудочно-кишечном тракте (таблетки и капсулы ИСДН, ИЗ-5-МН, НГ пролонгированного действия);
- для кожного применения (мази, пластыри с НГ);
- для внутривенного введения (растворы НГ и ИСДН).

Существуют разнообразные формы органических нитратов, подходящие для индивидуальной клинической ситуации и дающие возможность выбрать для больного схему лечения (табл. 1). Это, с одной стороны, позволяет максимально использовать их терапевтические свойства, а с другой – свести к минимуму риск побочных эффектов.

Показания к назначению нитратов:

- для быстрого купирования и профилактики приступов стенокардии при стабильном течении ИБС;
- для уменьшения болевого синдрома при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда;
- при стенокардии у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сердечной недостаточностью, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ;
- при лечении острой левожелудочковой недостаточности: сердечной астме и альвеолярном кардиогенном отеке легких;
- при терапии изолированной систолической артериальной гипертензии;
- при лечении безболевой ишемии миокарда;
- при коморбидных заболеваниях, когда имеет место эндотелиальная дисфункция [ИБС + хроническая обструктивная болезнь легких, ИБС + сахарный диабет, ИБС + хроническая болезнь почек, ИБС + цирроз печени (для уменьшения явлений портальной гипертензии и снижения риска кровотечений)];
- длительное лечение ИБС;
- профилактика приступов стенокардии, в том числе после перенесенного инфаркта миокарда.

Противопоказания к применению нитратов

Абсолютные противопоказания:

- повышенная чувствительность к нитратам;
- выраженная артериальная гипотензия;
- гиповолемия;
- левожелудочковая недостаточность с низким конечным диастолическим давлением в ЛЖ;
- констриктивный перикардит;
- геморрагический инсульт.

Относительные противопоказания:

- ортостатическая артериальная гипотензия;
- гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией путей оттока;
- выраженный стеноз аорты или левого атриовентрикулярного отверстия;
- повышение внутричерепного давления;

Таблица 2. Дозирование различных форм нитратов

Форма	Дозировка	Кратность приема	Начало/продолжительность действия
НГ (сублингвальные таблетки)	0,3–0,6 мг	По потребности	1,5–2 мин/10–30 мин
НГ (спрей)	0,4 мг (одна ингаляция)	То же	2 мин/20–30 мин
ИСДН (сублингвальные таблетки)	2,5–10 мг	То же	5–10 мин/1–2 ч
ИСДН (спрей)	1,25 мг (одна ингаляция)	То же	0,25–1,0 мин/1–2 ч
НГ пролонгированный (внутрь)	6,4 мг	3 раза в день	2–5 мин/3–5 ч
НГ (буккальные таблетки)	1, 2, 3 и 5 мг	2 или 3 раза в день	2–5 мин/3–5 ч
ИСДН внутрь	10–40 мг	2 или 3 раза в день	15 мин/4–6 ч
ИСДН пролонгированный (внутрь)	40–120 мг	1 раз в день	Приблизительно 60 мин/10–12 ч
ИЗ-5-МН (внутрь)	20 мг	2 раза в день	30 мин/5–7 ч
ИЗ-5-МН пролонгированный (внутрь)	50–100 мг	1 раз в день	Приблизительно 60 мин/10–12 ч
НГ в форме мази 2%	0,5–2,0 дюйма (1 дюйм = 2,54 см)	2 раза в день	15 мин/8 ч
Накожный пластырь с НГ	0,2–0,8 мг/ч (10 мг/сут)	1 раз в день	30 мин/12–24 ч

- асимметричная гипертрофическая кардиомиопатия;
- тяжелый аортальный или митральный стеноз;
- закрытоугольная глаукома.

Эффективные дозы нитратов

Для нитратов, как и для других антиангинальных препаратов, характерна индивидуальная вариабельность эффективных дозировок [7].

Средние дозировки различных лекарственных форм нитратов приведены в табл. 2.

Особенности терапии нитратами

При стенокардии напряжения I функционального класса (ФК), когда приступы возникают предсказуемо, при значительных физических нагрузках, нет никакой необходимости в постоянной терапии нитратами. Таким больным назначают нитраты короткого действия перед событиями, способными вызывать появление приступа стенокардии, в первую очередь перед физическими нагрузками. Для этого весьма удобны аэрозольные формы НГ и ИСДН, дающие быстрый, выраженный и относительно короткий эффект [8, 9].

Больным со стенокардией II ФК нитраты также можно назначать перед предполагаемыми физическими нагрузками в виде лекарственных форм короткого действия. Однако, когда такие больные поддерживают достаточно высокий уровень физической активности, приступы стенокардии возникают у них достаточно часто. В данных случаях целесообразнее назначать препараты умеренно и значительно пролонгированного действия на весь период физической активности. Если же у больного приступы стенокардии возникают только при ходьбе на работу и с работы и не возникают в остальное время, рационально назначать нитраты умеренно пролонгированного действия за полчаса до выхода.

При стенокардии напряжения III ФК нитраты следует назначать таким образом, чтобы обеспечить действие препарата в течение дня. Для этого особенно удобны нитраты значительно пролонгированного действия, оказывающие эффект длительностью 10–12 ч. Если такой препарат принять утром, то он будет сохранять свое действие в течение всего периода физической активности больного.

При стенокардии напряжения IV ФК нитраты приходится назначать постоянно, стремясь обеспечить эффект в течение суток. Для этого удобнее всего назначать нитраты значительно пролонгированного действия 2 раза в день – утром и вечером. Такого же принципа назначения нитратов следует придерживаться у больных с нестабильной стенокардией [7].

Постоянный способ назначения нитратов сопряжен с высоким риском развития привыкания, задачей практи-

кующего врача является своевременное обнаружение этого явления.

Привыкание (толерантность) к нитратам

Для объяснения развития толерантности предложены различные гипотезы. В последнее время установлено, что в развитии толерантности к нитратам у больных с ИБС важную роль играет активизация процессов свободнорадикального окисления. Высокая концентрация пероксидов ускоряет дегенерацию эндотелиального NO, стимулирует ангиоспазм, а окисление экзогенного NO с образованием пероксинитрита уменьшает эффективность нитратов и оказывает повреждающее действие на эндотелиоциты, способствует прогрессированию атеросклероза [10].

Нейрогуморальная гипотеза состоит в том, что венозная дилатация может привести к рефлекторной артериальной вазоконстрикции, уменьшению почечной перфузии и активизации ренин-ангиотензиновой системы. Увеличение содержания ангиотензина II в стенке сосуда приводит к вазоконстрикции.

С целью предупреждения развития толерантности к нитратам уменьшают кратность их приема и увеличивают дозировку препарата; отменяют нитраты на 3–5 дней; обеспечивают прерывистый прием нитратов в течение суток. Прерывистый способ назначения нитратов заключается в том, что в течение суток создаются периоды, свободные от их действия на 8–12 ч. Например, таблетированные формы динитратов назначают не 3–4 раза, а 1–2 раза в день. В тех случаях, когда суточная дозировка ИСДН составляет 120 мг и более, лучше использовать его ретардные формы, содержащие 120 мг активного вещества.

Препараты ИЗ-5-МН с дозированным высвобождением активного вещества позволяют длительно поддерживать терапевтическую концентрацию препарата в сыворотке крови, обеспечить определенный безнитратный период, исключить нежелательные колебания концентрации вещества в течение суток. Препараты обеспечивают плавное снижение концентрации к моменту окончания действия и тем самым способны предупредить появление толерантности.

В исследовании 2013 г. NICE (Nitrates in Congestive Heart Failure) [11], включавшем 136 больных с ХСН II–III ФК (по классификации New York Heart Association – NYHA), добавление ИЗ-5-МН (по 50 мг один раз в день) по сравнению с плацебо к стандартной терапии каптоприлом через 24 нед статистически значимо увеличило переносимость физических нагрузок и замедлило прогрессирование систолической дисфункции ЛЖ в подгруппе с исходной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ от 31 до 40%.

В.А.Косовым и соавт. [12] в работе была изучена не только эффективность различных нитратов у 112 больных с не-

полной реваскуляризацией миокарда после операции коронарного шунтирования, но также оценивались фармакоэкономические аспекты. Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я получала Сустан форте 25,6 мг/сут, 2-я – нитросорбид 80 мг/сут; 3-я – ИЗ-5-МН 40 мг/сут. Кроме нитратов в терапии использовали β -адреноблокаторы (β -АБ) и антагонисты кальция. В результате лечения в течение 21 дня увеличилась переносимость физической нагрузки, снизилось количество приступов стенокардии, отмечалось улучшение качества жизни. Наилучшие результаты наблюдались при использовании препарата ИЗ-5-МН. Средняя стоимость фармакотерапии в группе больных, получавших ИЗ-5-МН, на курс лечения была в 2,8 раза ниже по сравнению с препаратом Сустан форте при одинаковой стоимости в сравнении с нитросорбидом.

В открытом рандомизированном сравнительном исследовании с участием 30 больных со стенокардией напряжения II ФК и 10 – III ФК (из них 10 женщин и 30 мужчин в возрасте от 43 до 69 лет) были получены результаты применения нитратов у больных с перенесенным инфарктом миокарда. У всех 9 человек, которым была выполнена коронароангиография, выявлены значимые стенозы коронарных артерий. Средняя длительность заболевания составила 9,8 года. Использовались препараты Монокапс 20 мг 2 раза в день (1-я группа, n=10), Монокапс 40 мг 2 раза в день (2-я группа, n=10) или Моночинкве по 40 мг 2 раза в день (3-я группа, n=20). Сформированные группы больных были сопоставимы по возрасту, полу, анамнестическим и клиническим данным, проводимой фоновой терапии (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ, β -АБ, ацетилсалициловая кислота). Курс лечения составил 30 дней. Динамика клинического состояния больных всех 3 групп через 2 нед приема препаратов была положительной и одинаковой, что выражалось в снижении частоты приступов стенокардии. Через 1 мес отмечался более стойкий результат. В связи с этим увеличения дозы или кратности приема препаратов в группах не потребовалось. Случаев тяжелых интеркуррентных заболеваний за период наблюдения не было, а побочные эффекты в виде кратковременной невыраженной нитратной головной боли ни в одном случае не привели к отмене используемых препаратов [13].

У пациентов с застойной сердечной недостаточностью нитраты улучшают гемодинамику в покое и при физической нагрузке. В основе этого благоприятного эффекта (при постоянном назначении нитратов пролонгированного действия) лежит как уменьшение клапанной регургитации (за счет уменьшения желудочковой дилатации), так и снижение потребности миокарда в кислороде.

У больных с ИБС, осложненной застойной сердечной недостаточностью II ФК по NYHA, 12-месячное применение ИЗ-5-МН пролонгированного действия в дозе 40 мг/сут вызывало нормализацию эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии. Одновременно снижалась (более чем в 2 раза) частота приступов стенокардии и улучшались морфофункциональные параметры сердца по данным эхокардиографического исследования сердца – ЭхоКГ (повышение ФВ на 8,7%). Если раньше нитраты широко использовались для лечения больных с ХСН, то в последнее время они являются препаратами второго ряда, так как были практически вытеснены ИАПФ [14].

Введение ИЗ-5-МН при острой левожелудочковой недостаточности в ходе открытого исследования в 2012 г. сопровождалось уменьшением клинических проявлений и улучшением гемодинамических показателей. В отличие от применения инфузий ИСДН и нитропруссид натрия, введение ИЗ-5-МН сопровождалось статистически значимым уменьшением частоты сердечных сокращений [15].

Результаты французского исследования у 10 451 больного с ИБС [16] показали, что если до проведения чрескож-

ных интервенционных вмешательств 36% больных принимали нитраты, то после коронарной ангиопластики их продолжали использовать лишь 23% пациентов. Последний факт обуславливал при сохранении приступов стенокардии напряжения дополнительный, помимо нитратов, прием β -АБ, дезагрегантов, статинов.

В другое исследование, подтверждающее широкое использование нитратов, включались гемодинамически стабильные пациенты с подтвержденным диагнозом хронической обструктивной болезни легких более 5 лет назад [17], развившимися признаками эмфиземы легких, ФВ правого желудочка (ПЖ) <45% и толщиной стенки ПЖ ≥ 4 мм по данным ЭхоКГ. Распределение по группам составило: 27 пациентов в группе контроля и 54 – в исследуемой группе терапии ИЗ-5-МН. В последней титрация начиналась с дозировки 10 мг 1 раз в сутки и до достижения максимально переносимых доз. Пациенты в исследуемой группе условно были разделены на группу «малых» доз (до 60 мг/сут, n=31) и группу «больших» доз (более 60 мг/сут, n=23). Первичной конечной точкой были выбраны комбинированный показатель смертности по любой причине, также госпитализация, связанная с явлениями правожелудочковой недостаточности, улучшение функции ПЖ, измеряемое в соотношении ФВ. Осуществлялся контроль давления в легочной артерии с помощью ЭхоКГ. В исследуемой группе за 1 мес среднее давление в легочной артерии снизилось на $8,3 \pm 1,7$ мм рт. ст. и стало достоверно ниже, чем в группе контроля, этот показатель сохранял достоверное различие и на 3-м месяце терапии. В результате исследования можно сделать вывод, что использование ИЗ-5-МН привело к достоверному снижению давления в легочной артерии, росту ФВ ПЖ.

У больных с бронхообструктивным синдромом, перемежающейся хромой, нарушениями атриовентрикулярной проводимости и брадикардией, когда невозможно или затруднено применение β -АБ, следует назначать нитраты. Их используют в качестве бронхоспазмолитического средства и легочного вазодилатора. Показана возможность применения нитратов для уменьшения давления в легочной артерии. Можно выделить два основных механизма снижения общего легочного сопротивления у больных с хроническим неспецифическим заболеванием легких – активное снижение тонуса легочных сосудов и пассивное увеличение емкости легочного сосудистого русла вследствие увеличения кровотока. ИСДН может улучшать состояние больных с рестриктивной легочной гипертензией (интерстициальным легочным фиброзом) [14].

У больных с периферическим атеросклерозом и перемежающейся хромой ингаляция НГ увеличивала время ходьбы на тредмил-тесте до появления боли в ногах на 19%, а при обычной ходьбе по ровному месту – на 9%.

Нитраты используются также при артериальной гипертензии, в случае необходимости купирования гипертонического криза. Артериальное давление при этом следует снижать постепенно. Наряду со снижением артериального и венозного сопротивления нитраты улучшают реологические свойства крови и индуцируют механизмы защиты от тромбообразования [14].

Препараты ИЗ-5-МН эффективны у больных с ИБС в сочетании с сахарным диабетом, что доказывает возможность применения нитратов при полиморбидных ситуациях, особенно принимая во внимание выраженные нарушения эндотелиальной функции у этих больных и некоторые опасности в связи с применением β -АБ в комбинации с антидиабетическими препаратами.

В другом крупном исследовании (n=1350) было продемонстрировано, что на терапию пролонгированным ИЗ-5-МН лучше отвечают пациенты со стабильной стенокардией и сопутствующей гиперхолестеринемией или сахарным диабетом [18]. Ретроспективный анализ исследования Dutch Мо-

nonitrate Quality of Life показал, что пациенты со стенокардией и сопутствующими гиперхолестеринемией и/или сахарным диабетом лучше переносят нитраты при переходе с двукратного на однократный прием в сутки пролонгированных форм, в том числе ИЗ-5-МН [19].

У лиц пожилого возраста нитраты в силу присущего им гипотензивного действия, особенно выраженного у этой категории больных, могут одновременно вносить вклад в контроль за уровнем артериального давления. При этом необходимо назначать терапию нитратами начиная с небольших доз и учитывать наличие сопутствующей патологии. У пожилых больных часто развивается ортостатическая гипотония вследствие нарушений функции сердечно-сосудистой системы и ее способности реагировать на изменение положения тела. Большая чувствительность пожилых больных к нитратам (головная боль, обмороки) не является основанием для назначения их в низких дозах, а лишь означает, что начальная доза для обычного ИЗ-5-МН должна составлять 10 мг 2 раза в сутки или 25 мг для препарата пролонгированного действия; при этом дозу препарата надо увеличивать постепенно. У пожилых пациентов часто возникает безболевого ишемия миокарда, и для ее купирования нитраты наиболее показаны [14].

С начала 1960-х годов внутривенное применение петлевых диуретиков считается основой лечения кардиогенного отека легких. Доказана эффективность использования нитратов для купирования данного неотложного состояния. В рандомизированном контролируемом исследовании, включавшем 110 больных с признаками отека легких, было показано, что повторное внутривенное болюсное введение ИСДН после внутривенного введения низких доз фуросемида более эффективно для лечения выраженного отека легких по сравнению с применением высокой дозы фуросемида и низкой дозы ИСДН. В другом исследовании была установлена более высокая эффективность повторного внутривенного болюсного введения ИСДН по сравнению с применением искусственной вентиляции легких под повышенным давлением в комбинации со стандартным лечением выраженного отека легких [15].

После внутривенного введения ИСДН начинает действовать быстро с максимумом сосудорасширяющего эффекта через 5 мин, но имеет короткий период полувыведения – 0,6 ч, что требует частых повторных введений препарата. Поскольку ИЗ-5-МН имеет больший период полувыведения (5,1 ч), применение его в виде болюсного внутривенного введения считается более обоснованным при лечении острого отека легких [15].

Нитраты и миокардиальные цитопротекторы

В настоящее время важное место в фармакотерапии ИБС занимают препараты метаболического и цитопротективного действия. Нормализация энергетического метаболизма в кардиомиоцитах является важным и перспективным подходом к лечению больных с ИБС.

Миокардиальная цитопротекция – это защита миокарда от ишемии на уровне клетки. При достаточном поступлении кислорода энергетический метаболизм в сердечной мышце обеспечивается за счет окисления глюкозы и свободных жирных кислот. В условиях ишемии активация гликолитических путей образования аденозинтрифосфата приобретает первоочередное значение. Метаболическая терапия направлена на улучшение эффективности утилизации кислорода миокардом в условиях ишемии, одним из возможных путей цитопротекции при этом является торможение окисления свободных жирных кислот [20].

Триметазидин – препарат с кардиопротективным эффектом. Механизм его действия связан с подавлением β -окисления жирных кислот и усилением окисления пирувата в условиях ишемии, что приводит к сохранению в кардиомиоцитах необходимого уровня аденозинтрифосфата,

уменьшению внутриклеточного ацидоза и избыточного накопления ионов кальция [21].

Препарат триметазидин был разработан в середине 1980-х годов, его особенностью является прямое воздействие на ишемизированный миокард, приводящее к более рациональному использованию поступающего кислорода [22].

По результатам применения триметазидина у больных со стенокардией подтверждена антиангинальная и антиишемическая эффективность, что проявляется уменьшением числа приступов и потребности в нитратах, а также исчезновением признаков ишемии по электрокардиографии [20–23].

Следует отметить, что миокардиальная цитопротекция должна не заменять, а дополнять традиционные методы лечения ИБС.

Перспективы метаболической терапии мельдонием у пациентов с ИБС

Мельдоний (Милдронат®, АО «Гриндекс», Латвия) – это синтетический аналог γ -бутиробетаина, который является конкурентным ингибитором γ -бутиробетаингидроксилазы – фермента, ответственного за биосинтез карнитина. В условиях ишемии Милдронат® замедляет скорость проникновения и накопления длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях, вследствие чего их концентрация в цитозоле увеличивается, и это является сигналом включения альтернативного пути производства энергии путем аэробного гликолиза.

Особенностью препарата Милдронат® является то, что он ограничивает транспорт через мембраны митохондрий только длинноцепочечных жирных кислот, в то время как короткоцепочечные могут свободно проникать в митохондрии и окисляться, при этом не происходит накопления недоокисленных жирных кислот внутри митохондрий [24].

Это выгодно отличает мельдоний от триметазидина, который, являясь прямым ингибитором β -окисления свободных жирных кислот, тормозит в митохондриях β -окисление длинно- и короткоцепочечных жирных кислот, что не мешает накоплению активированных жирных кислот и их недоокисленных форм в митохондриях.

Таким образом, являясь одним из сильнейших обратимых ингибиторов γ -бутиробетаингидроксилазы, которая катализирует конверсию γ -бутиробетаина в карнитин, мельдоний снижает карнитинзависимый транспорт жирных кислот в митохондрии мышечной ткани и вызывает целый ряд жизненно необходимых в условиях ИБС клинических эффектов [25].

Механизм действия Милдроната доказан в ходе клинических исследований, в которых строго соблюдены принципы и требования доказательной медицины. В частности, всем критериям доказательной медицины соответствуют два исследования применения Милдроната при ИБС:

- клиническое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование II фазы MILSS I (окончено в 2010 г.) – эффективность и безопасность Милдроната [27] при лечении пациентов со стабильной стенокардией – с 5 параллельными группами пациентов. Исследования проводились с участием 512 человек в 74 центрах 4 стран длительностью 3 мес;
- клиническое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы MILSS II (окончено в 2009 г.) [28]. Продолжительность лечения – 12 мес в 37 центрах 4 стран, 278 пациентов с ИБС (стабильная стенокардия).

Результаты исследования MILSS II продемонстрировали, что стандартная терапия в сочетании с применением Милдроната повышает толерантность пациентов к функциональной нагрузке, увеличивает уровень максимальной достигнутой функциональной нагрузки, продолжительность ее выполнения до возникновения приступа стенокардии и депрессии сегмента ST, а также улучшает качество

жизни больных с ИБС. При длительном приеме (до 12 мес) было показано, что Милдронат® обладает благоприятным профилем безопасности, в том числе у пациентов пожилого возраста.

Приведенные результаты исследований позволяют сделать общее заключение о том, что применение Милдроната у пациентов со стабильной стенокардией значительно снижает частоту ангиальных приступов, существенно уменьшает потребность в короткодействующих нитратах, повышает переносимость физической нагрузки, положительно влияет на эндотелиальную функцию сосудов, что приводит к улучшению качества жизни пациентов [24–26]. Следовательно, данные клинических исследований об улучшении работоспособности сердечной мышцы у пациентов с ИБС убедительно подтверждают тезис о том, что механизмы действия Милдроната связаны с «переструктуризацией» энергетического обмена веществ и цитопroteкцией в условиях ишемии.

Установлены и другие положительные эффекты мельдония, имеющие практическое значение, и прежде всего антиоксидантный. Мельдоний уменьшает интенсивность перекисного окисления липидов и повышает активность эндогенных антиоксидантов, нивелируя последствия окислительного стресса.

В эксперименте и клинике показано, что мельдоний способен оказывать положительное влияние на дисфункцию эндотелия и, соответственно, приводить к нормализации сосудистого тонуса [29]. Интерес клиницистов к этому так называемому некарнитинному механизму действия Милдронат® за последнее время существенно возрос.

Под влиянием Милдроната в плазме крови увеличивает концентрация предшественника карнитина γ -бутиробетаина, который способствует биосинтезу NO – окиси азота, основного фактора, регулирующего тонус сосудов и влияющего на агрегацию тромбоцитов и эластичность эритроцитов. Было показано, что эфиры γ -бутиробетаина обладают мощным ацетилхолин-подобным эффектом на тонус кровеносных сосудов. Таким же эффектом обладают и эфиры Милдроната.

Следовательно, существуют карнитиннезависимые эффекты Милдроната, которые обуславливают его положительное действие на микроциркуляцию. Рассматривается и иной механизм повышения биодоступности NO на фоне применения мельдония – уменьшение интенсивности его свободнорадикальной инактивации. Помимо того, он уменьшает периферическое сопротивление сосудов, устраняет вазоспазм, вызванный адреналином и ангиотензином. Препарат обладает целым рядом плейотропных эффектов: повышает чувствительность к инсулину, меняет метаболизм глюкозы и липидов [26].

Подтверждением описанного механизма действия Милдроната являются результаты рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований [30].

В одном из них было изучено влияние Милдроната на эндотелийзависимую вазодилатацию у больных с ХСН. Обследованы 30 пациентов с симптомной, гемодинамически стабильной ХСН, получающих стандартную терапию (диуретик, ИАПФ, β -АБ), а также 30 клинически здоровых лиц сопоставимого возраста. Пациентам с ХСН указанную пробу проводили с соблюдением условий двойного слепого контроля:

- до и после инфузии 100 мл изотонического раствора хлорида натрия (плацебо);
- до и после инфузии 1000 мг Милдроната в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия.

Относительный прирост диаметра плечевой артерии (% Δ Д) во время реактивной гиперемии у пациентов с ХСН в сравнении с контролем был снижен ($p < 0,01$). После инфузии Милдроната наблюдали существенное возрастание % Δ Д в фазе реактивной гиперемии ($8,6 \pm 0,8\%$ в исходном

состоянии до $14,4 \pm 0,9\%$; $p < 0,001$), в то время как после инфузии плацебо достоверная динамика % Δ Д отсутствовала ($9,3 \pm 0,7$ и $10,4 \pm 0,8\%$; $p > 0,05$). Милдронат® улучшил эндотелийзависимую вазодилатацию у больных с гемодинамически стабильной ХСН.

Второе исследование (MI&CI – Mildronate® – Efficacy And Safety In Patients With Intermittent Claudication) было посвящено оценке эффективности и безопасности терапии Милдронатом в дозировке 500 мг 2 раза в сутки в сочетании со стандартным лечением лиц с болезнью периферических артерий в течение 24 нед. Среднее значение прироста расстояния перемежающейся хромоты после 24 нед лечения по сравнению с началом исследования (визит рандомизации) в группе Милдроната было $231,22 \pm 179,02$ м (прирост на 62,3%), а у пациентов группы плацебо среднее значение увеличения составило $126,67 \pm 120,72$ м (прирост на 34,4%). Различия между группами лечения было статистически значимым ($p = 0,026$). Особенно следует отметить, что получены доказательства сохранения эффекта Милдроната при болезни периферических артерий и после прекращения приема препарата. Разница в дистанции до развития перемежающейся хромоты между группами сохранялась и через 1 мес после прекращения терапии: в группе Милдроната дистанция ходьбы имела тенденцию к дальнейшему увеличению, в то время как у больных, принимавших плацебо, результаты тредмил-теста ухудшились. В группе Милдроната отмечалось увеличение среднего значения на 19,68 м, а в группе плацебо – снижение на 31,43 м. Различия между группами лечения было статистически значимым ($p = 0,032$).

Таким образом, метаболическая цитопroteкция является одним из перспективных направлений в лечении хронической ишемии, а улучшение эндотелиальной функции представляется важным патогенетическим звеном в улучшении функциональных возможностей данных пациентов.

Заключение

Нитраты продолжают широко использоваться для лечения различных форм ИБС. Они являются высокоэффективными антиангинальными средствами, улучшающими состояние больных с ИБС.

Разнообразие лекарственных форм нитратов позволяет у каждого конкретного пациента с той или иной формой ИБС выбрать индивидуальную схему лечения.

Нитраты не только снижают пред- и постнагрузку, последовательно приводя к уменьшению потребления миокардом кислорода, но и вызывают перераспределение крови к субэндокардиальным областям при частично суженных коронарных артериях. Нитраты расширяют также эксцентрические стенозы, поскольку они могут противодействовать вазоконстрикторным факторам, влияющим на эластические волокна гладкомышечного слоя стенки артерии в области сужения. Кроме того, эти препараты способны уменьшать спазм коронарных сосудов.

Нитраты снижают и частоту наступления безболевых («немых») периодов ишемии миокарда. Это позволяет использовать их в качестве основной терапии у больных с ИБС.

При приеме нитратов значительно увеличивается переносимость физической нагрузки больными, уменьшается количество приступов стенокардии, улучшается качество жизни.

Необходимость применения пролонгированных форм ди- и моонитратов в современной кардиологической практике очевидна. Это позволяет добиться выраженного клинического эффекта и сводит к минимуму осложнения, обусловленные приемом лекарственных препаратов. Нитраты можно рассматривать и как препараты выбора в тех случаях, когда терапия β -АБ противопоказана или на фоне

их приема регистрируются побочные эффекты. Наиболее эффективны нитраты в комбинированной терапии [31].

Благодаря комплексной терапии с Милдронатом возможно сократить сроки пребывания больного в стационаре, снизить частоту ангиальных приступов и потребность в нитратах, увеличить толерантность пациентов к физической нагрузке, облегчить течение и улучшить прогноз заболевания. Рядом исследований в этом направлении статистически значимо доказана целесообразность введения данного препарата в базисную терапию ИБС.

Литература/References

1. Peterson S, Peto V, Rayner M et al. European Cardiovascular Disease Statistics, 2nd edn. London: British Heart Foundation, 2005.
2. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986; 111 (2): 383–90.
3. Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В., Сметанин А.В. и др. Особенности применения нитратов в лечении стабильной стенокардии. *Мед. совет.* 2015; 2: 52–7. / Evdokimova A.G., Evdokimov V.V., Smetanin A.V. i dr. Osobennosti primeneniia nitratov v lechenii stabil'noi stenokardii. *Med. sovet.* 2015; 2: 52–7. [in Russian]
4. Лупанов В.П. Применение нитратов при стенокардии. *Рус. мед. журн.* 2010; 2: 65–7. / Lupanov V.P. Primenenie nitratov pri stenokardii. *Rus. med. zhurn.* 2010; 2: 65–7. [in Russian]
5. Терещенко С.Н., Джаиани Н.А., Ильина Е.В. Пероральные нитраты в лечении ишемической болезни сердца. *Трудный пациент.* 2013; 11 (6): 16–21. / Tereshchenko S.N., Dzhaiani N.A., Il'ina E.V. Peroral'nye nitraty v lechenii ishemicheskoi bolezni serdtsa. *Trudnyi patsient.* 2013; 11 (6): 16–21. [in Russian]
6. Лупанов В.П. Нитраты в лечении больных ишемической болезнью сердца. *Мед. совет.* 2015; 8: 86–90. / Lupanov V.P. Nitraty v lechenii bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa. *Med. sovet.* 2015; 8: 86–90. [in Russian]
7. Марцевич С.Ю. Роль нитратов в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *Справочник поликлинического врача.* 2004; 5: 30–4. / Martsevich S.Iu. Rol' nitratov v sovremennoi terapii serdechno-sosudistykh zabolevanii. *Handbook for Practitioners Doctors.* 2004; 5: 30–4. [in Russian]
8. Гуревич М.А. Стабильная стенокардия напряжения. Часть 3: нитраты и бета-адреноблокаторы. *Справочник поликлинического врача.* 2004; 3: 3–9. / Gurevich M.A. Stabil'naia stenokardiia napriazheniia. Chast' 3: nitraty i beta-adrenoblokatory. *Handbook for Practitioners Doctors.* 2004; 3: 3–9. [in Russian]
9. Марцевич С.Ю. Роль нитратов в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *Consilium Medicum.* 2004; 6 (5): 308–12. / Martsevich S.Iu. Rol' nitratov v sovremennoi terapii serdechno-sosudistykh zabolevanii. *Consilium Medicum.* 2004; 6 (5): 308–12. [in Russian]
10. Лупанов В.П. Нитраты при ишемической болезни сердца в зависимости от клинической формы и тяжести заболевания. *Consilium Medicum.* 2006; 8 (5): 91–9. / Lupanov V.P. Nitraty pri ishemicheskoi bolezni serdtsa v zavisimosti ot klinicheskoi formy i tiazhesti zabolevaniia. *Consilium Medicum.* 2006; 8 (5): 91–9. [in Russian]
11. Lewis BS, Rabinowitz B, Schlesinger Z et al. Effect of isosorbide-5-mononitrate on exercise performance and clinical status in patients with congestive heart failure. Results of the Nitrates in Congestive Heart Failure (NICE) Study. *Cardiology* 1999; 91 (1): 1–7.
12. Косов В.А., Замотаев Ю.Н., Кремнев Ю.А. Клинические и фармакоэкономические аспекты нитратотерапии у больных ИБС после АКШ. / Kosov V.A., Zamotaev Iu.N., Kremnev Iu.A. Klinicheskie i farmakoeconomicheskie aspekty nitratoterapii u bol'nykh IBS posle AKSh. [in Russian]
13. Карпова И.С., Соловей С.П., Марцевич С.А. Антиангинальная и антиишемическая эффективность препарата «Монокэпс» при лечении ишемической болезни сердца. *Международные обзоры: клин. практика и здоровье.* 2014; 3: 115–20. / Karпова I.S., Solovei S.P., Martskevich S.A. Antianginal'naia i antiishemicheskaiia effektivnost' preparata "Monokaps" pri lechenii ishemicheskoi bolezni serdtsa. *Mezhdunarodnye obzory: klin. praktika i zdorov'e.* 2014; 3: 115–20. [in Russian]
14. Лупанов В.П. Ишемическая болезнь сердца: выбор нитрата в зависимости от клинической формы заболевания. *Справочник поликлинического врача.* 2006; 9: 14–9. / Lupanov V.P. Ishemicheskaiia bolezni' serdtsa: vybor nitrata v zavisimosti ot klinicheskoi formy zabolevaniia. *Handbook for Practitioners Doctors.* 2006; 9: 14–9. [in Russian]
15. Гиляревский С.Р. Применение нитратов при лечении сердечно-сосудистых заболеваний: роль изосорбида мононитрата. *Трудный пациент.* 2006; 4 (11): 8–14. / Giliarevskii S.R. Primenenie nitratov pri lechenii serdechno-sosudistykh zabolevanii: rol' izosorbida mononitrata. *Trudnyi patsient.* 2006; 4 (11): 8–14. [in Russian]
16. Philippe F, Sebaoun A, Avierinos C, Julien G. Drug prescription in the post-percutaneous interventions period: results of the ECART study. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2004; 53 (3): 131–6.

17. Арутюнов А.Г. Контроль легочной гипертензии у пациентов с ХОБЛ: роль изосорбида мононитрата в длительной терапии. Трудный пациент. 2014; 12 (6): 4–6. / Arutiunov A.G. Kontrol' legochnoi gipertenzii u patsientov s KhOBL: rol' izosorbida mononitrata v dlitel'noi terapii. Trudnyi patsient. 2014; 12 (6): 4–6. [in Russian]
18. Jansen R, Niemeyer MG, Cleophas TJ et al. Independent determinants of the efficacy of nitrate therapy. Int J Clin Pharmacol Ther 2000; 38 (12): 563–7.
19. Стуров Н.В. Применение пролонгированных мононитратов. Трудный пациент. 2014; 12 (12): 6–10. / Sturov N.V. Primenenie prolongirovannykh mononitratov. Trudnyi patsient. 2014; 12 (12): 6–10. [in Russian]
20. Александров А.А. Клинические горизонты кардиопротекции: «кальциевый след» триметазидина. Consilium Medicum. 2005; 7 (9): 757–63. / Aleksandrov A.A. Klinicheskie gorizonty kardioproteksii: "kal'tsievyi sled" trimetazidina. Consilium Medicum. 2005; 7 (9): 757–63. [in Russian]
21. Лупанов В.П. Применение триметазидина – лекарственного средства, влияющего на метаболизм миокарда, при ишемической болезни сердца. Рус. мед. журн. 2012; 34: 1653–7. / Lupanov V.P. Primenenie trimetazidina – lekarstvennogo sredstva, vliiaushchego na metabolizm miokarda, pri ishemicheskoi bolezni serdtsa. Rus. med. zhurn. 2012; 34: 1653–7. [in Russian]
22. Сыркин А.Л., Добровольский А.В. Антиишемические препараты метаболического действия. Consilium Medicum. 2002; 4 (11): 572–5. / Syrkin A.L., Dobrovolskii A.V. Antiishemicheskie preparaty metabolicheskogo deistviia. Consilium Medicum. 2002; 4 (11): 572–5. [in Russian]
23. Задюченко В.С., Шехян Г.Г., Багатырова К.М. и др. Терапевтическая эффективность триметазидина у больных ишемической болезнью сердца. Рус. мед. журн. 2012; 11: 548–53. / Zadionchenko V.S., Shekhian G.G., Bagatyrova K.M. i dr. Terapevticheskaia effektivnost' trimetazidina u bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa. Rus. med. zhurn. 2012; 11: 548–53. [in Russian]
24. Михин В.П., Поздняков Ю.М., Хлебодаров Ф.Е. Милдронат в кардиологической практике – итоги, новые направления, перспективы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 11 (1): 96–103. / Mikhin V.P., Pozdniakov Yu.M., Khlebodarov F.E. Mildronat v kardiologicheskoi praktike – itogi, novye napravleniia, perspektivy. Kardiovas-kuliarnaia terapiia i profilaktika. 2012; 11 (1): 96–103. [in Russian]
25. Михин В.П., Черныatina М.А., Панченко Г.В. Эффективность мельдония в составе комплексной терапии острого коронарного синдрома. Кардиология. 2014; 54 (11): 11–9. / Mikhin V.P., Cherniatina M.A., Panchenko G.V. Effektivnost' mel'doniia v sostave kompleksnoi terapii ostrogo koronarnogo sindroma. Kardiologiya. 2014; 54 (11): 11–9. [in Russian]
26. Задюченко В.С., Шехян Г.Г., Ялымов А.А. Место мельдония в метаболической цитопротекции. Рус. мед. журн. Мед. обозрение. 2013; 21 (9): 448–53. / Zadionchenko V.S., Shekhian G.G., Ialymov A.A. Mesto mel'doniia v metabolicheskoi tsitoproteksii. Rus. med. zhurn. Med. obozrenie. 2013; 21 (9): 448–53. [in Russian]
27. A Dose-Dependent Improvement in Exercise Tolerance in Patients With Stable Angina Treated With Mildronate: A Clinical Trial "MILSS I" Vilnis Dzerve, MILSS I Study Group. Medicina (Kaunas) 2011; 47 (10): 544–51.
28. Дзерве В. Эффективность Милдроната в лечении ишемической болезни сердца: результаты исследования MILSS II. Квітень. 2010; 7: 236. / Dzerve V. Effektivnost' Mildronata v lechenii ishemicheskoi bolezni serdtsa: rezul'taty issledovaniia MILSS II. Kviten'. 2010; 7: 236. [in Russian]
29. Dzerve V, Matisone D, Pozdnyakov Y, Oganov R. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: results of a long term clinical trial. Sem Cardiovasc Med 2010; 16 (3): 1–8.
30. Воронков Л.Г., Шкурят И.А., Луцак Е.А. Влияние милдроната на эндотелийзависимую вазодилатацию у больных хронической сердечной недостаточностью: двойное слепое перекрестное исследование. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008; 2: 38–40. / Voronkov L.G., Shkurat I.A., Lutsak E.A. Vliianik mildronata na endoteliizavisimuiu vazodiliatsiiu u bol'nykh khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu: dvoinoe slepoe perekrestnoe issledovanie. Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii. 2008; 2: 38–40. [in Russian]
31. Гороховская Г.Н., Васюк Ю.А., Трутень И.В. и др. Современные возможности использования нитропрепаратов у больных с ИБС с коморбидной патологией. Учеб. пособие. М., 2018. / Gorokhovskaia G.N., Vasiuk Yu.A., Truten' I.V. i dr. Sovremennye vozmozhnosti ispol'zovaniia nitropreparatov u bol'nykh s IBS s komorbidnoi patologiei. Ucheb. posobie. M., 2018. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гороховская Галина Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: gorokhovskaya@list.ru

Васюк Юрий Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Мартынов Анатолий Иванович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., каф. госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Майчук Елена Юрьевна – д-р мед. наук, проф., каф. госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Юн Виктория Львовна – канд. мед. наук, каф. госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Трутень Игорь Викторович – врач ГБУЗ ГКБ №50

Петина Мария Михайловна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием терапии КДЦ «МЕДСИ на Белорусской»

Острое почечное повреждение в акушерской практике: фокус на атипичный гемолитико-уремический синдром

Ю.В.Коротчаева^{✉1}, Н.Л.Козловская²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. А.К.Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы. 129327, Россия, Москва, ул. Ленская, д. 15
✉lumis-j@bk.ru

Острое повреждение почек (ОПП) в акушерской практике представляет собой серьезное, угрожающее жизни как матери, так и плода осложнение беременности и послеродового периода. В последние десятилетия в развитых странах растет доля акушерского ОПП, обусловленного тромботическими микроангиопатиями (ТМА). Среди различных форм акушерских ТМА, которые могут появиться во второй половине беременности и после родов, наиболее тяжелое поражение почек развивается при атипичном гемолитико-уремическом синдроме (аГУС), характеризующемся развитием ОПП в 100% случаев. У подавляющего большинства пациенток аГУС протекает с развитием полиорганной недостаточности. Своевременная диагностика аГУС и незамедлительное начало терапии экулизумабом позволяют не только спасти жизнь пациенткам с аГУС, но и полностью восстановить их здоровье.

Ключевые слова: острое почечное повреждение, беременность, атипичный гемолитико-уремический синдром, экулизумаб.

Для цитирования: Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л. Острое почечное повреждение в акушерской практике: фокус на атипичный гемолитико-уремический синдром. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 69–73. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000009

Journal Article

Acute renal injury in obstetric practice: focus on atypical hemolytic uremic syndrome

Yu.V.Korotchaeva^{✉1}, N.L.Kozlovskaya²

¹I.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;

²A.K.Eramishantsev City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow. 129327, Russian Federation, Moscow, ul. Lenskaya, d. 15
✉lumis-j@bk.ru

Abstract

Acute kidney injury (AKI) in obstetrics is a serious complication of pregnancy and postpartum period that threatens life of the mother and of the child. In recent decades the percent of AKI associated with thrombotic microangiopathies (TMA) in obstetrics has increased. Among various TMA forms that may develop in the second half of pregnancy and in postpartum period, the worst kidney injury is associated with atypical hemolytic uremic syndrome (AHUS) that is followed with AKI development in 100% of cases. In most patients AHUS is followed by multiple organ dysfunction syndrome. Modern AHUS diagnostics and undelayed start of therapy with eculizumab allows not only to save patients' lives but also to have them recovered.

Key words: acute kidney injury, pregnancy, atypical hemolytic uremic syndrome, eculizumab.

For citation: Korotchaeva Yu.V., Kozlovskaya N.L. Acute renal injury in obstetric practice: focus on atypical hemolytic uremic syndrome. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 69–73. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000009

Определение, критерии и эпидемиология острого повреждения почек

Острое повреждение почек (ОПП) является серьезной нефрологической проблемой, затрагивающей многие области медицины, в первую очередь акушерство, поскольку на долю беременных приходится 15–20% всех случаев ОПП [1–3]. При этом акушерское ОПП (аОПП) представляет опасность сразу для двух жизней – матери и плода. Так, согласно некоторым исследованиям, показатели материнской смертности и потерь плода у пациенток с аОПП составляют до 30 и 60% соответственно [4], что не может не вызывать озабоченность нефрологов во всем мире. Более того, несмотря на заметное снижение за последние 50 лет заболеваемости ОПП, связанной с беременностью, в странах с высоким уровнем доходов (что в первую очередь является следствием улучшения акушерской и пренатальной помощи и уменьшением числа незаконных аборт) [5, 6], исследования последнего десятилетия отмечают вновь нарастание частоты развития этого осложнения даже в развитых странах [7]. Связанное с беременностью аОПП – одна из наиболее распространенных причин ОПП у молодых женщин [4, 8–16].

Согласно определению ОПП представляет собой быстрое развитие дисфункции органа (почек) в результате непосредственного воздействия ренальных или экстраренальных повреждающих факторов. В практической медицине ОПП следует определять при наличии как минимум одного из следующих критериев [17, 18]:

- нарастания креатинина сыворотки 0,3 мг/дл и выше (26,5 мкмоль/л и более) в течение 48 ч;
- нарастания креатинина сыворотки более чем в 1,5 раза от исходного, которое, как известно или предполагается, произошло в течение 7 сут;
- объема мочи менее 0,5 мл/кг в час в течение 6 ч.

Однако в акушерской практике из-за физиологических изменений мочевыделительной системы во время беременности критерии ОПП, принятые в общей популяции, по мнению многих авторов, являются недостаточными [19, 20].

В качестве критериев ОПП при беременности предлагается использовать один из трех вариантов быстрого повышения:

- 1) относительной концентрации сывороточного креатинина на 0,1–0,5 мг/дл от исходного уровня;

Основные причины развития аОПП в зависимости от срока беременности

	I триместр	II триместр	III триместр	Послеродовой период
Сепсис				
ПЭ/HELLP				
ТТП				
аГУС				
КАФС				

2) абсолютной концентрации сывороточного креатинина выше 1–2 мл/дл;

3) отсутствие снижения сывороточного уровня креатинина по сравнению с уровнем до беременности [4, 19, 21–31].

Причины развития аОПП многообразны и могут отличаться в зависимости от срока беременности (см. таблицу). Обычно выделяется два пика заболеваемости: один в I триместре – обусловленный преимущественно септическим абортom, другой в III триместре и/или после родов из-за поздних акушерских осложнений [28].

Обращает на себя внимание то, что в последние десятилетия частота развития тех или иных причин аОПП в развитых странах изменилась. Так, доля традиционных в XX в. причин аОПП, таких как септические аборты и послеродовой сепсис, непрерывно снижается, в то время как доля ОПП, обусловленного тромботическими микроангиопатиями (ТМА), напротив, неуклонно растет [32], что объясняет развитие аОПП преимущественно в III триместре и после родов. По данным J.Prakash и соавт. [33], ОПП в III триместре беременности произошло в 1,78% от общего числа родов [33, 34]. В то время как результаты исследований N.Gopalakrishnan и соавт. и V.Sivakumar и соавт. продемонстрировали большую частоту ОПП в послеродовом периоде (68 и 74,5% соответственно) [7, 35].

Среди различных форм акушерских ТМА, которые могут развиваться во второй половине беременности и после родов, как причину ОПП необходимо обсуждать, помимо классических акушерских осложнений – преэклампсии (ПЭ) и HELLP-синдрома, атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) и катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС), причем последний представляет собой казуистическую редкость. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), которая также может стать причиной ОПП во время беременности, обычно развивается в первую половину беременности и проявляется тяжелыми гематологическими и неврологическими нарушениями, в то время как функция почек нарушается незначительно.

ПЭ/HELLP-синдром

Наиболее частой причиной ОПП в развитых странах является ПЭ, развивающаяся в 3–5% случаев беременностей [36].

По современному определению, ПЭ представляет собой мультисистемное патологическое состояние, возникающее во второй половине беременности (после 20-й недели), характеризующееся артериальной гипертензией (систолическое артериальное давление выше 140 мм рт. ст. и диастолическое артериальное давление выше 90 мм рт. ст.) в сочетании с протеинурией (0,3 г/л и более в суточной моче), нередко отеками и проявлениями полиорганной/полисистемной дисфункции/недостаточности. Как правило, ПЭ развивается во II и III триместрах, но в 5% случаев может произойти в послеродовом периоде [37, 38].

Несмотря на многовековую историю изучения ПЭ, ее нефрологические аспекты до настоящего времени мало-

известны не только акушерам, но и нефрологам. Развитие ОПП со значительным повышением креатинина сыворотки наблюдается при ПЭ достаточно редко (1%), как правило, при тяжелой ПЭ (чаще это «ранняя» ПЭ, развивающаяся в сроки до 34 нед беременности), или если ПЭ связана с HELLP-синдромом. Однако при ПЭ отмечается снижение скорости почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по сравнению с нормальной беременностью на 30–40%, на которое редко обращают внимание, поскольку уровень сывороточного креатинина практически всегда соответствует референсным значениям небеременных женщин и редко превышает 90–100 мкмоль/л [39, 40]. Это объясняется тем, что физиологические гемодинамические и сосудистые изменения при нормальной беременности приводят к увеличению СКФ на 40–50%, таким образом креатинин сыворотки в пределах референсных значений в целом уже может отражать значительное снижение функции почек у беременной женщины [41].

В исследовании, проведенном Л.И.Меркушевой и Н.Л.Козловской [39], по сравнению клинических проявлений и ближайших почечных исходов нефропатии у пациенток, не имевших почечной патологии до беременности, СКФ, определенная методом Реберга–Тареева, составила у здоровых беременных в среднем 142,5 мл/мин. При «ранней» ПЭ была вдвое ниже – 70 мл/мин, достоверно отличаясь не только от нормальных значений, но и от показателей при «поздней» ПЭ, составивших 95 мл/мин. При этом у 1/3 пациенток с «ранней» ПЭ зафиксировано изолированное снижение СКФ при нормальном уровне сывороточного креатинина [39]. Таким образом, определение только уровня креатинина сыворотки может привести к недооценке состояния пациентки, особенно при небольшой протеинурии и отсутствии тяжелой артериальной гипертензии. В связи с этим «золотым стандартом» оценки функции почек во время беременности считается определение СКФ методом Реберга–Тареева. Расчетные формулы неприменимы для применения у беременных, так как СКФ по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) существенно занижает ее значения, формула Кокрофта–Голта, напротив, завышает их [42, 43]. К сожалению, в российской акушерской клинической практике проба Реберга практически не используется.

Сегодня, как и 2 тыс. лет назад, радикальным методом лечения ПЭ является родоразрешение. Следует отметить, что даже при значительном ухудшении функции почек при ПЭ почечный прогноз при своевременном прерывании беременности, как правило, благоприятный.

Отсутствие положительной динамики и дальнейшее прогрессирование почечного повреждения после родоразрешения требуют исключения других форм ТМА, на раннем этапе своего развития «имитирующих» ПЭ, но для которых беременность может быть лишь триггером. К последней группе в первую очередь относятся аГУС и КАФС.

Однако в акушерской практике КАФС встречается крайне редко, более частой причиной ОПП является аГУС.

Атипичный гемолитико-уремический синдром

Представляет собой ультраредкое (орфанное) заболевание, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента (АПК), ведущая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла (комплемент-опосредованная ТМА) [44–46]. Клинически аГУС, как и другие формы ТМА, проявляется микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией и ОПП. При этом акушерский аГУС отличается особенно тяжелым прогрессирующим течением ОПП с развитием у 75% больных терминальной почечной недостаточности, требующей лечения гемодиализом, либо в исходе острого эпизода, либо достигающих ее в течение года от начала болезни. Результаты собственного исследования по изучению особенностей клинической картины и течения акушерского аГУС у 45 родильниц продемонстрировали развитие ОПП в дебюте заболевания у всех без исключения пациенток. При этом поражение почек носило, как правило, прогрессирующий характер и проявлялось олигоанурией, гипергидратацией, повышением креатинина на сыivotки в среднем до $521,5 \pm 388$ мкмоль/л, потребностью в проведении диализа у 86% (39 из 45) женщин [47]. Особенностью течения акушерского аГУС, в отличие от аГУС в целом, как по результатам проведенного исследования, так и по данным литературы [47–50] является одновременное с ОПП поражение других жизненно важных органов и систем с развитием тяжелой полиорганной недостаточности, обусловленной быстрой генерализацией микроциркуляторного тромбообразования. Вероятно, это результат избыточной неуправляемой активации системы комплемента, развивающейся вследствие воздействия множества комплементактивирующих состояний (КАС), к которым в акушерской практике относятся любые осложнения беременности и родов (отслойка плаценты, внутриутробная гибель плода, кровотечения, ПЭ – именно эти осложнения в подавляющем большинстве случаев определяют показания к экстренному родоразрешению), оперативные вмешательства (в первую очередь кесарево сечение), а также инфекция, диарея и др. При этом акушерские КАС, как правило, возникают в короткий промежуток времени (не более 24–48 ч), чаще непосредственно перед родами или в раннем послеродовом периоде, следуя практически одно за другим (например, ПЭ – отслойка плаценты – кровотечение – оперативное родоразрешение). Суммационный эффект этих КАС в отношении воздействия на систему комплемента, по-видимому, и приводит к чрезмерной активации АПК (так называемому комплементарному шторму) и развитию аГУС даже у пациенток, не имеющих мутаций, которые ассоциированы с развитием аГУС [51]. Несмотря на то что действие дополнительных триггеров является достаточно мощным, чтобы вызвать неуправляемую активацию АПК, срок их воздействия непродолжителен для поддержания активности комплемента даже у женщин с дефектом генов системы комплемента. Это позволяет рассчитывать на быстрый эффект комплементблокирующей терапии при ее своевременном начале.

Современные подходы к ведению пациенток с аОПП

Ведение больных с аОПП требует содружественной работы врачей разных специальностей. Необходимы тщательный мониторинг состояния матери и плода, гемодинамическая стабилизация, лечение основного заболевания. Показания к началу заместительной почечной терапии не отличаются от таковых вне беременности [52].

Крайне важно как можно раньше выявить причину ОПП с целью выработки тактики дальнейшего ведения пациенток. Несмотря на сложность дифференциальной диагностики из-за схожести клинико-лабораторных проявлений различных форм ТМА (ПЭ/HELLP, ТТП, аГУС,

КАФС), верификация диагноза крайне важна, поскольку тактика ведения этих пациенток различна. При тяжелой ПЭ/HELLP-синдроме основной метод лечения – экстренное родоразрешение, поскольку пролонгирование беременности сопряжено с высоким риском материнской заболеваемости и смертности. Диагнозы аГУС, КАФС, ТТП не являются показанием к прерыванию беременности, однако требуют как можно более раннего назначения патогнетической терапии [53].

Терапией 1-й линии при установлении диагноза ТМА является свежемороженая плазма в режимах плазмообмена и/или трансфузий, несмотря на опасения ее использования в акушерской практике. По данным литературы, плазматерапия оказывается эффективной в 78% случаев, приводит к уменьшению выраженности гемолиза, тромбоцитопении и нарушения функции почек независимо от генеза ТМА. По данным публикации испанских авторов, проводивших ретроспективное исследование аГУС, ассоциированного с беременностью, назначение свежемороженой плазмы в режиме плазмообмена (у 17 из 22 обследованных пациенток) позволило достичь в 47% случаев гематологического ответа и в 18% – восстановления функции почек [50]. В одном из собственных наблюдений при раннем дебюте аГУС (23–24 нед) с быстрым развитием полиорганной недостаточности проводимой в течение 3 дней плазматерапии оказалось достаточно, чтобы нормализовалось число тромбоцитов и разрешилось ОПП. Продолжение лечения свежемороженой плазмой сопровождалось дальнейшей положительной динамикой состояния пациентки и привело к прекращению искусственной вентиляции легких, восстановлению сознания и функции почек, а затем и к полной ремиссии заболевания, хотя плод погиб [54]. В других случаях акушерского аГУС плазматерапия позволила стабилизировать состояние пациенток до верификации диагноза и начала комплементблокирующей терапии [47, 48].

Несмотря на то что плазматерапия позволяет сохранить жизнь, купировать ТМА, она не обеспечивает восстановление функции почек, в то время как своевременное начало лечения комплементблокирующим препаратом экулизумаб при акушерском аГУС позволяет не только быстро купировать активность заболевания, но и восстановить функцию почек. По результатам исследования A.Huerta и соавт. среди 10 пациенток с акушерским аГУС, которым была начата терапия экулизумабом (из них 9 уже получали плазматерапию, но ответ был недостаточен), у всех был достигнут стойкий гематологический и почечный ответ [50]. Наши собственные данные сопоставимы с данными литературы – при анализе ответа (в том числе долгосрочного – в течение 3,5 года) 23 родильниц на терапию экулизумабом у подавляющего большинства женщин, которым лечение было начато в течение недели от дебюта аГУС (10 из 11 пациенток), к моменту окончания курса индукционной терапии (через 1 мес от начала) удалось не только нормализовать гематологические показатели, но и полностью восстановить функцию почек и других поврежденных органов, включая печень, головной мозг, легкие и сердце. В тех случаях, когда терапия экулизумабом начиналась со значительным опозданием, почечная недостаточность (в том числе у 3 – терминальная почечная недостаточность) развивалась у всех родильниц этой группы. Результаты исследования показали, что при раннем, не позднее 2 нед, начале терапии экулизумабом шансы благоприятного исхода для матери увеличиваются в 5,33 раза, а шанс восстановить функцию почек – почти в 50 раз [47].

В настоящее время остается нерешенным вопрос о длительности лечения экулизумабом. Однозначных рекомендаций нет, и решение об отмене препарата, как правило, принимается индивидуально. В описанном G.Ardissino и соавт. исследовании с участием 10 пациентов с аГУС в общей популяции, достигших стабильной ремиссии на тера-

пии экулизумабом, 7 человек смогли успешно прекратить терапию, в то время как у 3 развился рецидив заболевания в течение 6 нед после отмены [55]. Наш собственный опыт свидетельствует о том, что в случае достижения устойчивой ремиссии акушерского аГУС при отсутствии известных генетических мутаций оправдана попытка отмены комплементблокирующей терапии.

Также остается открытым вопрос о том, следует ли профилактически применять экулизумаб при последующих беременностях у женщин, перенесших акушерский аГУС. На сегодняшний день нет никаких конкретных рекомендаций по ведению этих пациенток, так как нельзя предсказать течение самой беременности, развитие/отсутствие дополнительных КАС. Тем не менее рекомендуется наблюдать за этими женщинами очень внимательно на протяжении всей беременности и в течение 3 мес после родов и немедленно начинать терапию экулизумабом в случае рецидива. Это не официальные рекомендации, а скорее экспертные мнения, которые могут меняться по мере улучшения нашего понимания этой болезни.

Заключение

Таким образом, акушерский аГУС представляет собой редкое жизнеугрожающее осложнение беременности. Применение плазматерапии позволяет изменить прогноз, сохранить жизнь больной, однако не улучшает почечный прогноз. Женщины, перенесшие акушерский аГУС, в подавляющем большинстве достигают терминальной почечной недостаточности и остаются на диализе. Применение экулизумаба позволяет не только достичь стойкой гематологической ремиссии, но и полностью восстановить функцию почек. Именно поэтому своевременное назначение комплементблокирующей терапии должно рассматриваться как терапия 1-й линии у пациенток с акушерским аГУС.

Литература/References

- Godara SM, Kute VB, Trivedi HL et al. Clinical profile and outcome of acute kidney injury related to pregnancy in developing countries: a single-center study from India. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014; 25: 906–11. DOI: 10.4103/1319-2442.135215
- Hildebrand AM, Liu K, Shariff SZ et al. Characteristics and outcomes of AKI treated with dialysis during pregnancy and the postpartum period. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 3085–91. DOI: 10.1681/ASN.2014100954
- Patel ML, Sachan R, Radheshyam SP. Acute renal failure in pregnancy: tertiary centre experience from north Indian population. *NigerMed J* 2013; 54: 191–5. DOI: 10.4103/0300-1652.114586
- Bentata, Y, Housni B, Mimouni A et al. R. Acute kidney injury related to pregnancy in developing countries: Etiology and risk factors in an intensive care unit. *J Nephrol* 2012; 25: 764–75. DOI: 10.5301/jn.5000058
- Nwoko R, Plecas D, Garovic VD. Acute kidney injury in the pregnant patient. *Clin Nephrol* 2012; 78: 478–86. DOI: 10.5414/CN107323
- Van Hook JW. Acute kidney injury during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2014; 57: 851–61. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000069
- Gopalakrishnan N, Dhanapriya J, Muthukumar P et al. Acute kidney injury in pregnancy – a single center experience. *Ren Fail* 2015; 37 (9): 1476–80. DOI: 10.3109/0886022X.2015.1074493
- Mehta RL, Cerdá J, Burdman EA et al. International Society of Nephrology's 0by25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): A human rights case for nephrology. *Lancet* 2015; 385: 2616–43.
- Macedo E, Mehta RL. Preventing Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin* 2015; 31: 773–84.
- Perico N, Remuzzi G. Prevention programs for chronic kidney disease in low-income countries. *Intern Emerg Med* 2016; 11: 385–9.
- Jim B, Garovic VD. Acute Kidney Injury in Pregnancy. *Semin Nephrol* 2017; 37: 378–85.
- Fakhouri F, Deltonne C. Pregnancy-related acute kidney injury in high income countries: Still a critical issue. *J Nephrol* 2017; 30: 767–71.
- Ibarra-Hernández M, Orozco-Guillén OA, de la Alcantar-Vallín ML et al. Acute kidney injury in pregnancy and the role of underlying CKD: A point of view from México. *J Nephrol* 2017; 30: 773–80.
- Prakash J, Pant P, Prakash S et al. Changing picture of acute kidney injury in pregnancy: Study of 259 cases over a period of 33 years. *Indian J Nephrol* 2016; 26: 262–7.
- Ibrahim A, Ahmed MM, Kedir S, Bekele D. Clinical profile and outcome of patients with acute kidney injury requiring dialysis. An experience from a haemodialysis unit in a developing country. *BMC Nephrol* 2016; 17: 91.
- Jha V, Chugh KS. Community-acquired acute kidney injury in Asia. *Semin Nephrol* 2008; 28: 330–47.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int (Suppl.)* 2012; 1: 1–126.
- Шилов Е.М., Смирнов А.В., Козловская Н.Л. Нефрология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. / Shilov E.M., Smirnov A.V., Kozlovskaya N.L. *Nefrologiia. Klinicheskie rekomendatsii*. M.: GEOTAR-Media, 2016. [in Russian]
- Machado S, Figueiredo N, Borges A et al. Acute kidney injury in pregnancy: a clinical challenge. *J Nephrol* 2012; 25 (1): 19–30. https://doi.org/10.5301/jn.5000013
- Прокопенко Е.И. Острое повреждение почек и беременность. *Нефрология*. 2018; 22 (2): 39–49. https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-2-39-49 / Prokopenko E.I. *Ostroee povrezhdenie pochek i beremennost'*. *Nefrologiia*. 2018; 22 (2): 39–49. https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-2-39-49 [in Russian]
- Ganesan C, Maynard SE. Acute kidney injury in pregnancy: the thrombotic microangiopathies. *J Nephrol* 2011; 24 (5): 554–63. https://doi.org/10.5301/JN.2011.6250
- Mehrabadi A, Liu SL, Bartholomew S, Hutcheon JA et al. Hypertensive disorders of pregnancy and the recent increase in obstetric acute renal failure in Canada: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2014; 349: g4731.
- Lunn MR, Obedin-Maliver J, Hsu CY. Increasing incidence of acute kidney injury: also a problem in pregnancy? *Am J Kidney Dis* 2015; 65 (5): 650–4. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.11.007
- Hou S, Peano C. Acute renal failure in pregnancy. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 1998; 9 (3): 261–6.
- Khanal N, Ahmed E, Akhtar F. Epidemiology, causes and outcome of obstetric acute kidney injury. In: Vijayakumar S, ed. *Novel insights on chronic kidney disease, acute kidney injury and polycystic kidney disease*. Rijeka, InTech 2012; 67–81.
- Alsuwaida A. Challenges in diagnosis and treatment of acute kidney injury during pregnancy. *Nephrourol Mon* 2012; 4 (1): 340–4. https://doi.org/10.5812/kowsar.22517006.1608
- Rahman S, Gupta RD, Islam N et al. Pregnancy related acute renal failure in a tertiary care hospital in Bangladesh. *J Med* 2012; 13: 129–32. https://doi.org/10.3329/jom.v13i2.12739
- Prakash J. The kidney in pregnancy: a journey of three decades. *Indian J Nephrol* 2012; 22: 159–67. https://doi.org/10.4103/0971-4065.98750
- Aggarwal RS, Mishra VV, Jasani AF, Gumber M. Acute renal failure in pregnancy: our experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014; 25 (2): 450–5. PMID: 24626025.
- Krishna A, Singh R, Prasad N et al. Maternal, fetal and renal outcomes of pregnancy-associated acute kidney injury requiring dialysis. *Ind J Nephrol* 2015; 25 (2): 77–81. https://doi.org/10.4103/0971-4065.136890
- Jeon DS, Kim TH, Lee HH, Byun DW. Acute renal failure during pregnancy. *Open J Nephrol* 2013; 3: 11–2. https://doi.org/10.4236/ojneph.2013.31003
- Prakash J, Pant P, Prakash S et al. Changing picture of acute kidney injury in pregnancy: Study of 259 cases over a period of 33 years. *Ind J Nephrol* 2016; 26 (4): 262–7. DOI: 10.4103/0971-4065.161018
- Prakash J, Niwas SS, Parekh A et al. Acute kidney injury in late pregnancy in developing countries. *Ren Fail* 2010; 32: 309–13.
- Zhou Y, Fan W, Dong J et al. Establishment of a model to predict the prognosis of pregnancy-related acute kidney injury. *Minerva Urol Nefrol* 2018; 70 (4): 437–43. DOI: 10.23736/S0393-2249.18.02960-0
- Sivakumar V, Sivaramakrishna G, Sainareesh VV et al. Pregnancy-related acute renal failure: A ten-year experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011; 22: 352–3.
- Rao S, Jim B. Acute Kidney Injury in Pregnancy: The Changing Landscape for the 21st Century. *Kidney Int Rep* 2018; 3 (2): 247–57. DOI: 10.1016/j.ekir.2018.01.011
- Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33: 130–7.
- Powles K, Gandhi S. Postpartum hypertension. *CMAJ* 2017; 189: E913.
- Меркушева Л.И., Козловская Н.Л. Поражение почек при преэклампсии: взгляд нефролога (обзор литературы). *Нефрология*. 2018; 22 (2): 30–8. https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-2-30-38 / Merkusheva L.I., Kozlovskaya N.L. *Porazhenie pochek pri preeklampsii: vzgljad nefrologa (obzor literatury)*. *Nefrologiia*. 2018; 22 (2): 30–8. https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-2-30-38 [in Russian]
- Moran P, Baylis PH, Lindheimer MD, Davison JM. Glomerular ultrafiltration in normal and preeclamptic pregnancy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (3): 648–52.
- Kuklina EV, Ayala C, Callaghan WM. Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 1299–306.
- KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease Practice Guideline KDOQI. *Am J Kidney Dis* 2007. DOI: 10.1053/j.ajkd.2006.12.005

43. Smith MC, Moran P, Ward MK, Davison JM. Assessment of glomerular filtration rate during pregnancy using the MDRD formula. *BJOG* 2008; 115 (1): 109–12
44. Tsai HM. A Mechanistic Approach to the Diagnosis and Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Transfus Med Rev* 2014; 28 (4): 187–97.
45. Fakhouri F, Fremeaux-Bacchi V. Does hemolytic uremic syndrome differ from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 679–87.
46. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361: 1676–87.
47. Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В., Шифман Е.М., Боброва Л.А. Атипичный гемолитико-уремический синдром как одна из причин острого повреждения почек у беременных. *Терапевтический архив*. 2018; 90 (6): 28–32. doi.org/10.26442/terarkh201890628-34 / Kozlovskaya N.L., Korotchaeva Yu.V., Shifman E.M., Bobrova L.A. Atipichnyi gemolitiko-uremicheskii sindrom kak odna iz prichin ostrogo povrezhdeniia почек u beremennykh. *Therapeutic Archive*. 2018; 90 (6): 28–32. doi.org/10.26442/terarkh201890628-34 [in Russian]
48. Kozlovskaya NL, Korotchaeva YV, Bobrova LA. Adverse outcomes in obstetric-atypical haemolytic uraemic syndrome: a case series analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 1–7. DOI: 10.1080/14767058.2018.1450381
49. Fakhouri F, Vercel C, Frémeaux-Bacchi V. Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7 (12): 2100–6.
50. Huerta A, Arjona E, Portoles J et al. A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2018; 93 (2): 450–9. DOI: 10.1016/j.kint.2017.06.022
51. Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Демьянова К.А. и др. Генетические аспекты акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Клин. нефрология*. 2017; 1: 12–7. / Korotchaeva Yu.V., Kozlovskaya N.L., Dem'ianova K.A. i dr. Geneticheskie aspekty akusherskogo atipichnogo gemolitiko-uremicheskogo sindroma. *Klin. nefrologiia*. 2017; 1: 12–7. [in Russian]
52. Прокопенко Е.И. Острое повреждение почек и беременность. *Нефрология*. 2018; 22 (2): 39–49. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-2-39-49> / Prokopenko E.I. Ostroe povrezhdenie почек i beremennost'. *Nefrologiia*. 2018; 22 (2): 39–49. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-2-39-49> [in Russian]
53. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 1122–31.
54. Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Бондаренко Т.В., Веселов Г.А. Особенности течения и лечения «акушерского» атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС). *Нефрология*. 2015; 19 (2): 76–81. / Korotchaeva Yu.V., Kozlovskaya N.L., Bondarenko T.V., Veselov G.A. Osobennosti techeniia i lecheniia "akusherskogo" atipichnogo gemolitiko-uremicheskogo sindroma (aGUS). *Nefrologiia*. 2015; 19 (2): 76–81. [in Russian]
55. Ardissino G, Testa S, Possenti I. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome: a report of 10 cases. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 633–7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Коротчаева Юлия Вячеславовна – доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: lumis-j@bk.ru

Козловская Наталья Львовна – д-р мед. наук, проф., рук. Центра помощи беременным с патологией почек и мочевыделительных путей ГБУЗ «ГКБ им. А.К.Ерамишанцева». E-mail: nkozlovskaya@yandex.ru

Требования к антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом и хронической болезнью почек: взгляд с позиций новых европейских рекомендаций 2018 г.

О.Д.Остроумова^{✉1,2,3}, И.В.Голобородова¹

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

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16

[✉]ostroumova.olga@mail.ru

В данной статье с позиций современных европейских рекомендаций 2018 г. рассмотрен вопрос об особенностях антигипертензивной терапии (АГТ) у больных сахарным диабетом 2-го типа и хронической болезнью почек. Отражено место блокатора кальциевых каналов нитрендипина и тиазидоподобного диуретика индапамида в структуре АГТ, обосновано их преимущество для использования в составе комбинированной АГТ у таких больных.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, антигипертензивная терапия, нитрендипин, индапамид.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Требования к антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом и хронической болезнью почек: взгляд с позиций новых европейских рекомендаций 2018 г. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 74–79. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180157

Journal Article

Antihypertensive therapy in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease specifications: the perspective of modern European guidelines 2018

O.D.Ostroumova^{✉1,2,3}, I.V.Goloborodova¹

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. Trubetskaya d. 8, str. 1;

³N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation – Russian Gerontological Scientific Clinical Center. 129226, Russian Federation, Moscow, ul. 1-ia Leonova, d. 16

[✉]ostroumova.olga@mail.ru

Abstract

In the present article antihypertensive therapy (AT) properties in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease are discussed from the perspective of modern European guidelines 2018. Calcium channel blocker nitrendipine and thiazid-like diuretic indapamide place in AT is discussed and their advantages of use in combination therapy in these patients are presented.

Key words: arterial hypertension, diabetes mellitus, chronic kidney disease, antihypertensive therapy, nitrendipine, indapamide.

For citation: Ostroumova O.D., Goloborodova I.V. Antihypertensive therapy in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease specifications: the perspective of modern European guidelines 2018. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 74–79. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180157

Последние несколько десятилетий в медицинской науке отмечены углублением теоретических знаний и расширением технических возможностей, обеспечившими достижение значительных успехов в диагностике и лечении многих заболеваний, в том числе артериальной гипертензии (АГ). Однако АГ по-прежнему остается одним из наиболее распространенных и социально значимых заболеваний. Результаты крупнейшего эпидемиологического анализа, объединившего 1479 демографических исследований с участием 19,1 млн человек в возрасте от 18 лет и старше из 200 стран мира, продемонстрировали, что в 2015 г. глобальная распространенность АГ составила около 30–42% населения земного шара [1]. С возрастом заболевание выявляется чаще (60% случаев приходится на 60 лет и более) [2]. При этом единой общемировой тенденцией в последние несколько десятков лет является рост заболеваемости АГ среди взрослого населения. Так, с 1975 г. распространенность АГ выросла с 594 млн до 1,13 млрд в 2015 г. [1]. По оценкам специалистов, к 2025 г. число людей с АГ увеличится на 15–20%, достигнув около 1,5 млрд [3].

Четкая связь АГ с частотой развития сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда – ИМ, геморрагический инсульт, ишемический инсульт, внезапная сердечная смерть, сердечная недостаточность – СН) определяет АГ как важнейший фактор риска, который влияет на прогноз заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4]. Так, АГ играла решающую роль в структуре причин преждевременной смерти от ССЗ в 2015 г.: на ее счет приходилось около 10 млн смертей, большинство было связано с ишемической болезнью сердца (4,9 млн), геморрагическим инсультом (2 млн) и ИМ (1,5 млн) [5]. В той же степени неутешителен и показатель преждевременной инвалидизации (более 1 млн мужчин 25–29 лет с дальнейшим увеличением до 12 млн 535 тыс. в возрасте 60–64 лет), связанной с АГ, который в 2015 г. превышал 200 млн и также проявлял тенденцию к увеличению на 40% с 1990 г. [5].

В Российской Федерации, как и во всем мире, АГ является одним из наиболее значимых факторов риска, влияющих на развитие и прогрессирование ССЗ, общую и сердечно-сосудистую смертность. Распространение АГ в Рос-

сии остается одним из самых высоких в мире и составляет более 40 млн взрослого населения – 42% у мужчин и 41,1% у женщин. Вместе с тем специалисты дают неутешительный прогноз для РФ, предсказывая 10% рост заболеваемости АГ в 2030 г. [6].

Одной из особенностей АГ является то, что она достаточно редко возникает изолированно и зачастую ассоциирована с другими факторами риска ССЗ, в том числе с сахарным диабетом (СД) и метаболическим синдромом (МС). СД, являясь не менее серьезной медико-социальной проблемой и одним из наиболее распространенных заболеваний, охвативших 8,8% населения планеты к 2017 г., уверенно «шагает по планете», демонстрируя двукратное увеличение заболеваемости за последние 10 лет [7]. Наиболее часто заболевание встречается в возрасте наибольшей социальной и трудовой активности – 20–64 года (327 млн человек) [8].

Сочетание СД и АГ – одно из наиболее распространенных. Так, у лиц с СД 2-го типа (СД 2) АГ выявляется в 80% случаев, наиболее часто регистрируется изолированная систолическая АГ – ИСАГ (40–45%). Ключевую роль в развитии АГ при СД 2 играет инсулинорезистентность (ИР), реализуясь через несколько патогенетических механизмов: активация инсулином симпатической нервной системы, повышение реабсорбции натрия и жидкости в почечных канальцах, внутриклеточное накопление натрия и кальция, активация пролиферации гладкомышечных клеток сосудов с утолщением сосудистой стенки [9].

Как уже упоминалось, частота выявления АГ у больных СД 2 довольно высока, однако отмечено, что у 1/3 из них повышение артериального давления (АД) регистрировалось еще до диагностики СД, т.е. на стадии, предшествующей диабету на фоне МС. МС представляет собой комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся факторами риска развития ССЗ, в основе которых лежит ИР – снижение чувствительности периферических тканей к биологическим эффектам инсулина и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ) [10, 11].

МС, охарактеризованный экспертами Всемирной организацией здравоохранения как пандемия XXI века, встречается в общей популяции взрослого населения в 10–30% случаев [12]. В России его распространенность колеблется в пределах 20–35% [13]. С возрастом число больных с МС увеличивается [13]. АГ является одним из основных компонентов МС, развиваясь на фоне ИР и ГИ. С другой стороны, в ряде случаев сама АГ способна привести к развитию ИР и ГИ, т.е. стать первичным звеном в развитии МС.

СД, как и МС, известен как самостоятельный фактор риска ССЗ. Известно, что у пациентов с МС увеличивается риск развития ССЗ в 2 раза (в последующие 5–10 лет), инсульта – в 2–4 раза, ИМ – в 3–4 раза, а также двукратно увеличивается риск смерти от сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами без МС [6]. Кроме того, МС в 5 раз повышает риск развития СД 2 [6]. В свою очередь риск развития ишемической болезни сердца у больных СД 2 выше, чем в общей популяции, в 2–4 раза, ИМ – в 6–10 раз, инсульта – в 3–7 раз, а СН – в 2–5 раз [14–17]. В целом ССЗ развиваются более чем в 60% случаев СД. Кроме того, СД повышает риск сердечно-сосудистой смертности в 2–4 раза. Так, по данным государственного регистра РФ, основной причиной смерти пациентов с СД 2 является СН (32,45%), второе и четвертое место в структуре летальности заняли нарушение мозгового кровообращения (13,02%) и ИМ (5,26%) [7].

Взаимное отягощение сочетающихся нозологий (АГ и СД/МС) проявляется в усугублении нарушений углеводного обмена, с одной стороны, утяжелению течения АГ – с другой. АГ при этом приобретает ряд особенностей [6]:

- рефрактерность к проводимой терапии;
- частое выявление увеличенного пульсового давления;
- частая регистрация «маскированной» АГ;

- преобладание гипертонии в ночное время и отсутствие снижения АД ночью;
- больные СД более склонны к ортостатической гипотонии;
- частая фиксация повышенного АД во время физической нагрузки;
- нарушение процессов ауторегуляции АД.

Кроме того, АГ и СД/МС обладают взаимоусиливающим повреждающим действием, направленным сразу на несколько органов-мишеней, которые являются общими для данных нозологий, – сердце, головной мозг, почки и сосуды [6].

Учитывая изложенное, становится очевидным, что подобное сочетание нозологий сопровождается значительным увеличением уровня общего риска развития сердечно-сосудистых событий. Так, по данным исследования MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) [18], у лиц с СД 2, имеющих АГ, риск развития ССЗ и смертности увеличивается в 2–3 раза по сравнению с больными СД, имеющими нормальный уровень АД. Данные другого исследования свидетельствуют о том, что у лиц с СД 2 и АГ сердечно-сосудистые осложнения развивались в 35% случаев, а почечные – в 75% [19].

Следовательно, вполне естественным является то, что особое внимание экспертного медицинского сообщества отводится рациональной фармакотерапии, адекватной уровню общего сердечно-сосудистого риска и направленной на его снижение, учитывающей взаимное влияние и взаимоотягощение сочетающихся заболеваний, лекарственное взаимодействие препаратов, используемых для их лечения, а также наличие показаний и противопоказаний для каждого из них.

Особенности терапии при сочетании АГ и СД/МС

Известно, что снижение АД сокращает риск развития основных макро- и микрососудистых осложнений, а также смертность у больных с сочетанием АГ и СД 2. Исследование UKDS (UK Prospective Diabetes Study) [20] убедительно показало, что строгий контроль АД (средний показатель – 144/82 мм рт. ст.) сопровождался 24% снижением сердечно-сосудистых событий (по сравнению с менее строгим средним показателем АД – 154/87 мм рт. ст.).

Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC), 2018 г. по антигипертензивной терапии (АГТ) у лиц с СД 2:

- АГТ должна быть инициирована при уровнях офисного АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. (уровень доказанности IA);
- рекомендованные целевые значения у данной группы больных: систолическое АД (САД) ≤ 130 мм рт. ст. (при условии хорошей переносимости), но более или равно 120 мм рт. ст. (IA), а у лиц в возрасте старше 65 лет САД должно быть в диапазоне 130–139 мм рт. ст. (уровень доказанности IA);
- целевые значения диастолического АД (ДАД) во всех возрастных группах данной категории больных должны соответствовать уровню менее 80 мм рт. ст., но более или равно 70 мм рт. ст. (уровень доказанности IC);
- начинать АГТ следует с комбинации двух препаратов из групп блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II с блокаторами кальциевых каналов (БКК) или тиазидными/тиазидоподобными диуретиками – ТД (уровень доказанности IA);
- одновременное назначение двух блокаторов РААС не рекомендуется (IIIА).

Присутствие в комбинации ангиотензинпревращающего фермента или блокатора рецепторов ангиотензина II обеспечивает также наибольший ренопротективный эффект у больных АГ и СД 2, способствуя снижению альбуминурии и протеинурии, препятствуя прогрессированию диабетической нефропатии более эффективно, чем другие группы лекарственных средств [4].

Также необходимо учесть, что при назначении АГТ преимуществом в выборе того или иного препарата являются не только эффективное основное терапевтическое действие (надежный контроль АД) и положительное влияние на сердечно-сосудистые риски, но и способность улучшить или по крайней мере не ухудшить чувствительность к инсулину.

Одной из основных лекарственных групп, использующихся для терапии АГ и СД/МС и полностью удовлетворяющей этим критериям, является группа БКК.

БКК – неоднородная группа препаратов, обладающих единым механизмом действия, но существенными клиническими отличиями [21]. Так, препараты I поколения (верапамил, дилтиазем, нифедипин) нашли широкое применение как антиаритмические и антиангинальные препараты. Второе поколение БКК – производные дигидропиридинов (амлодипин, фелодипин, нитрендипин и рендипин), заняли ключевое место в лечении АГ.

Не так давно появившись в России, нитрендипин (Нитремед) – дигидропиридиновый антагонист кальция, зарекомендовал себя как надежный препарат, продемонстрировавший высокую эффективную и безопасную антигипертензивную активность. Так, 2-летнее наблюдение за 2398 пациентами с ИСАГ в возрасте старше 60 лет в эталонном исследовании Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe) [22], первом рандомизированном плацебо-контролируемом долгосрочном исследовании эффективности и безопасности применения БКК при АГ, показало, что в группе пациентов, принимавших нитрендипин, уровень САД снизился на 23 мм рт. ст., а ДАД – на 7 мм рт. ст. При этом различия между группами активной терапии и плацебо составили 10,1 мм рт. ст. (95% доверительный интервал – ДИ 8,8–11,4) для САД и 4,5 мм рт. ст. (95% ДИ 3,9–5,1) – для ДАД. Также было отмечено 42% снижение риска фатального и нефатального инсульта ($p=0,03$), 31% снижение риска сердечно-сосудистых событий ($p<0,001$) и 27% снижение сердечно-сосудистой смертности ($p=0,07$). Долгосрочные результаты исследования лишь подтвердили эффективность нитрендипина, продемонстрировав стабильный антигипертензивный эффект в течение всего расширенного периода наблюдения. Так, через 4 года от начала терапии различия между группами были 10,7 мм рт. ст. (95% ДИ 8,8–12,5) для САД и 4,7 мм рт. ст. (95% ДИ 3,7–5,6) – для ДАД. Аналогичное исследованию Syst-Eur исследование Syst-China (Systolic Hypertension in China) [23] было проведено в Китае. Анализ его результатов исследования через 2 года лечения нитрендипином выявил достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности на 39%, смертности от инсульта – на 58% и общей смертности – на 39% по сравнению с группой плацебо.

Последующий анализ результатов исследования Syst-Eur, проведенный J.Tuomilehto и соавт. [24], выявил, что в группе активной терапии нитрендипином у лиц с СД 2 (492 из 2398 пациентов основной группы) показатели ее эффективности значительно превышали таковые в той же группе, но у пациентов без СД. Так, смертность от сердечно-сосудистых событий у лиц с СД 2 в группе активной терапии снизилась на 76% ($p=0,02$) и на 13% – в группе без СД, риск фатальных и нефатальных инсультов снизился на 73% ($p=0,13$) и на 38% – в группе без СД, а всех сердечно-сосудистых событий – на 69% ($p=0,01$) и на 28% – в группе без СД.

При целенаправленной оценке эффективности терапии нитрендипином в отношении сердечно-сосудистых рисков у пожилых (>60 лет) пациентов с ИСАГ и СД 2, включенных в исследование Syst-Eur, обнаружено, что риск сердечно-сосудистой смертности в группе нитрендипина снизился на 70% (95% ДИ -89–-18; $p=0,01$), сердечно-сосудистых событий – на 61% (95% ДИ -79–-29; $p=0,001$), инсульта – на 65% (95% ДИ -86–-10; $p=0,02$) по сравнению с плацебо. Результаты исследования продемонстрировали, что нитрендипин в качестве препарата 1-й линии лечения

обеспечивает лучшую защиту от фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, и подтвердили его преимущество как основного препарата при лечении ИСАГ у лиц с СД 2.

Еще одним доказательством эффективности нитрендипина стали опубликованные в 2017 г. результаты исследования эффективности АГТ при наблюдении за 570 пациентами с АГ и МС или СД 2 в течение 2005–2014 гг. (15% пациентов находились на монотерапии, 70% лечились с использованием комбинации из 2–4 лекарственных средств, оставшиеся 15% – с использованием комбинации из 5–6 препаратов) [25]. Наиболее часто применяемыми лекарственными средствами были нитрендипин, периндоприл, амлодипин, телмисартан, гидрохлоротиазид, рилменидин и небиволол (использовались более чем у 100 пациентов). Результаты наблюдения показали, что антигипертензивный эффект нитрендипина, как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии, в большинстве случаев был сопоставим или превышал таковой у других антигипертензивных препаратов. Так, наибольшее снижение САД (>19 мм рт. ст.) и ДАД (>10 мм рт. ст.) было связано с приемом нитрендипина, гидрохлоротиазида, телмисартана, причем показатели изменения АД для нитрендипина были лучшими (САД -22,8 мм рт. ст., ДАД -12,2 мм рт. ст.). В случае использования комбинации из 2 препаратов комбинация нитрендипин + спиронолактон заняла одну из лидирующих позиций по выраженности снижения АД (САД -24 мм рт. ст., ДАД -7 мм рт. ст.), уверенно обойдя ирбесартан + гидрохлоротиазид (-21 и -12 мм рт. ст.) и периндоприл + амлодипин (-15 и -9 мм рт. ст.). Тройная комбинация нитрендипин + телмисартан + гидрохлоротиазид также продемонстрировала свою высокую антигипертензивную эффективность (-34 и -15 мм рт. ст. соответственно для САД и ДАД).

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании G.Rohr и соавт. [26] изучали эффективность нитрендипина (в сравнении с нифедипином) у 161 пациента с гипертоническим кризом (САД 200–250 мм рт. ст., ДАД 110–140 мм рт. ст.). Исследователями было отмечено, что к 45-й минуте от приема препарата у 58,8% пациентов в группе нитрендипина АД снизилось менее 180/100 мм рт. ст. (с 216,9/117,3 до 177,4/94,4 мм рт. ст.). Через 4 ч уровень АД <180/100 мм рт. ст. сохранялся у 83% пациентов. В группе нифедипина тенденция изменения АД была схожей, а показатели АД сопоставимы с группой нитрендипина. Результатом исследования стал вывод о том, что нитрендипин является хорошей альтернативой нифедипину в лечении гипертонических кризов и может дополнительно использоваться для их купирования у тех пациентов, которые принимают его в составе базовой антигипертензивной моно- или комбинированной терапии.

Метаболическая нейтральность – еще одно важнейшее свойство нитрендипина. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что препарат не нарушает толерантность к глюкозе, кроме того, нормализует инсулиновый ответ на провокацию глюкозой у инсулинорезистентных больных АГ, не обнаружено также и влияния на параметры липидного обмена [27, 28].

Демонстрируя сопоставимый с другими представителями группы (амлодипин, лекарнидипин) уровень антигипертензивной активности, нитрендипин отличается меньшим числом побочных эффектов [29]. Так, в группе больных, принимавших в качестве АГТ нитрендипин, тахикардия развивалась на 20% реже, чем в группе амлодипина. А хороший профиль переносимости (в 0,1–10% случаев фиксируются преходящие симптомы: слабость, головокружение легкой степени выраженности, не требующие отмены препарата и/или снижения дозы) позволяет активно использовать препарат и в амбулаторной практике.

Диуретики – еще одна группа препаратов, широко используемых в терапии АГ как препараты 1-й линии. Известно,

что тиазидные диуретики помимо антигипертензивного эффекта способны оказывать неблагоприятное действие на углеводный и липидный обмен, повышая уровни атерогенных липидов и глюкозы, что существенно ограничивает их применение у лиц с АГ и СД/МС.

Индапамид (Индап) – препарат из группы тиазидоподобных диуретиков, уникальный спектр фармакокинетических свойств которого исключает отрицательные эффекты, свойственные другим диуретикам, тем самым обеспечивая его преимущество в терапии АГ.

Индапамид помимо эффективной коррекции АД – снижение САД в среднем на 5,1 мм рт. ст. (95% ДИ -8,7–1,6; $p=0,004$), в сравнении с хлорталидоном – -3,6 мм рт. ст. (95% ДИ -7,3–0,0) и гидрохлоротиазидом – -3,3 (95% ДИ -6,5–0,1), обладает выраженным кардиопротективным эффектом [снижение индекса массы миокарда левого желудочка на 17% ($p<0,001$) за 6 мес терапии], снижает сердечно-сосудистые риски у пациентов с АГ (снижение риска повторного инсульта на 28% и всех сердечно-сосудистых событий – на 23% по сравнению с плацебо в течение 3 лет) [30]. При этом выраженная антигипертензивная и органопротективная активность индапамида не сопровождается влиянием на метаболические процессы, в частности на углеводный и липидный обмен. Многочисленными клиническими исследованиями подтверждено, что у пациентов с АГ и СД 2 применение индапамида в течение 1 года не приводило к изменению показателей гликемии или повышению секреции инсулина.

Эффективность и безопасность индапамида, подтвержденные серьезной доказательной базой, позволили рекомендовать препарат как средство первого выбора из группы тиазидоподобных диуретиков для лечения АГ у больных с МС и/или СД.

Особенности терапии коморбидных АГ и СД/МС при наличии хронической болезни почек

Учитывая, что одним из органов-мишеней АГ и СД являются почки, а АГ занимает второе место (после СД) в этиологической структуре хронической болезни почек (ХБП), сочетание сразу трех нозологий – явление нередкое. Кроме того, прогрессивное сокращение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и альбуминурия, указывая на прогрессирующую потерю почечной функции, являются также независимыми и аддитивными предикторами повышенного риска ССЗ и прогрессирования заболевания почек. Так, H.Gerstein и соавт. [31], наблюдая за 1140 больными СД 2 с микроальбуминурией, выявили у этой группы пациентов увеличение

относительного риска (ОР) основных сердечно-сосудистых событий – 1,83 (95% ДИ 1,64–2,05), смерти от всех причин – 2,09 (95% ДИ 1,84–2,38) и риска госпитализации при застойной СН – 3,23 (95% ДИ 2,54–4,10). Кроме того, было обнаружено, что увеличение уровня альбумин-креатининового соотношения на каждые 0,4 мг/моль повышало риск сердечно-сосудистых событий на 5,9% (95% ДИ 4,9–7,0). Результаты исследования RENAL (Reduction in End Points in Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan) [32] показали, что у больных СД 2 с нефропатией и высоким базовым уровнем альбуминурии ($\geq 3,0$ г/г) ОР развития первичной конечной точки (двукратное увеличение креатинина сыворотки крови/терминальной стадии хронической почечной недостаточности – ХПН/смерть) был выше на 5,2 (95% ДИ 4,3–6,3), а ХПН – на 8,1 (95% ДИ 6,1–10,8) по сравнению с группой с альбуминурией менее 1,5 г/г.

Таким образом, вопрос своевременной и адекватной диагностики поражения почек и назначения рациональной терапии у лиц с сочетанием АГ, СД 2 и ХБП не менее актуален, при этом основными терапевтическими целями являются как коррекция уровня АД, так и снижение альбуминурии.

Согласно рекомендациям экспертов ESC 2018 г., диагностика поражения почек как органа-мишени при АГ основана на определении показателя СКФ по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, 2009) и/или выявлении альбуминурии [4]. Исходя из показателей СКФ, определяется стадия ХБП. Предпочтительным методом для количественного определения экскреции альбумина с мочой является расчет альбумин-креатининового соотношения, осуществляющийся в разовой порции мочи (лучше в утренней порции). Определение же уровня сывороточного креатинина не обладает достаточной чувствительностью в диагностике поражения почек как поражения органов-мишеней, так как значительное снижение функциональной активности почек происходит, когда креатинин сыворотки еще не повышен.

Влияние снижения АД у пациентов с ХБП на сердечно-сосудистые риски было в фокусе внимания многих метаанализов. Так, R.Malhotra и соавт. [32] выявили, что у лиц с АГ и ХБП III–V стадии (расчетная СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) как более интенсивный (снижение САД на 16 мм рт. ст.), так и менее интенсивный контроль АД (снижение САД на 8 мм рт. ст.) сопровождался снижением риска смерти от всех причин на 14,0% (ОР 0,86, 95% ДИ 0,76–0,97; $p=0,01$). D. de Zeeuw и соавт. [33], анализируя показатели 1531 пациента с АГ и СД 2 с нефропатией, выявили, что изменения

уровня альбуминурии в первые 6 мес АГТ линейно связаны со степенью длительной нефропротекции. Так, каждое 50% снижение альбуминурии в первые 6 мес было связано с 36% снижением риска для почечной конечной точки (двукратное увеличение сыворотки крови/терминальная стадия ХПН/смерть) и 45% – для терминальной стадии ХПН за период наблюдения (в среднем 3,4 года).

Рекомендации экспертов ESC 2018 г. [4] при терапии пациентов с АГ и ХБП как с СД 2, так и без него:

- начинать медикаментозную терапию (наряду с изменением образа жизни) с уровня АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. (уровень доказанности IA);
- уровень САД на фоне АГТ должен быть в пределах 130–139 мм рт. ст. (уровень доказанности IA);
- назначая медикаментозную терапию, необходимо учитывать переносимость препаратов, их действие на почечную функцию и электролитный обмен (уровень доказанности IIAC);
- блокаторы РААС рекомендованы как часть АГТ при наличии микроальбуминурии или протеинурии, так как обладают наибольшим антиальбуминурическим эффектом по сравнению с другими антигипертензивными препаратами (уровень доказанности IA);
- в качестве стартовой терапии применять комбинацию блокатора РААС с БКК или тиазидоподобного диуретика (уровень доказанности IA). В случае СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² следует избегать назначения тиазидовых/тиазидоподобных диуретиков, отдавая предпочтение петлевым;
- комбинация двух блокаторов РААС не рекомендуется (IIIА).

Анализ клинических эффектов в исследовании Syst-Eur [34] установил нефропротективное действие нитрендипина в виде улучшения состояния выделительной функции почек на 26% ($p=0,04$) и уменьшения риска развития протеинурии – на 33% ($p=0,03$), наиболее выраженного у лиц с СД 2 – 71% снижение риска развития протеинурии ($p=0,04$). Также отмечено, что у лиц без протеинурии лечение нитрендипином не сопровождалось изменением уровня креатинина сыворотки крови в отличие от лечения пациентов с протеинурией, где на фоне активной терапии уровень креатинина снижался ($p<0,001$).

R.Bretzel и соавт. [35], наблюдая за пациентами с АГ и СД 2 в течение 12 мес, не только подтвердили нефропротективное действие нитрендипина (снижение альбуминурии на 48–57% и увеличение СКФ на 21–23%), но и зафиксировали отсутствие влияния препарата на липидный и углеводный обмен. Важными представляются и результаты исследования D.Korff и соавт. [36], подтвердившие эффективность нитрендипина в улучшении и стабилизации показателей функции почек при лечении АГ у больных СД 2 с диабетической нефропатией в начальной стадии. Исследование L. van Bortel и соавт. [37] и G.Aronoff [38] позволили прийти к выводу, что ХПН вплоть до терминальной стадии не влияет на фармакокинетику нитрендипина и не требует коррекции дозы препарата.

Интересным представляется исследование K.Rahn и соавт. [39], изучавших эффективность и безопасность применения нитрендипина у 253 пациентов, перенесших операцию трансплантации почек и получавших терапию циклоспорином. В результате исследования сделан вывод, что нитрендипин не оказывал негативного влияния на функцию почек. Кроме того, зафиксирован нефропротективный эффект препарата – замедление темпов ухудшения функции почек. Так, к 24-му месяцу наблюдения в группе нитрендипина уровень креатинина сыворотки крови увеличился на 1,8 ммоль/л (23,4 ммоль/л в группе плацебо) и составил 148,5 ммоль/л (160,8 ммоль/л в группе плацебо).

Крупных междунациональных исследований, посвященных изучению нефропротективного действия диуретиков, немного. Одним из них является исследование NESTOR

(NatriliX SR versus Enalaptil Study in Type 2 diabetic hypertensives with microalbuminuria) [40], в котором у 569 больных АГ и СД 2 с микроальбуминурией было изучено нефропротективное действие индапамида в сравнении с энalapрилом 10 мг. Через 1 год от начала лечения в обеих группах отмечался сходный как антигипертензивный, так антипротеинурический эффект: в группе индапамида показатель микроальбуминурии уменьшился на 46%. Нефропротективные свойства индапамида, выявленные в исследовании NESTOR, являются уникальными для диуретика.

Относительно недавно на российском фармацевтическом рынке появился препарат Нитремед (активное действующее вещество – нитрендипин) производства компании PRO.MED.CS Praha a.s., Czech Republic. Нитремед уже успел заявить о себе как о препарате, надежно и безопасно контролирующем АД, и получить широкое применение в реальной клинической практике как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной АГТ. Обладая метаболической нейтральностью, Нитремед предоставляет широкие возможности для применения в условиях наиболее часто сочетающихся с АГ заболеваний и состояний, в том числе СД и МС. Обладая кардио-, нефро- и церебропротективными эффектами, Нитремед способствует улучшению сердечно-сосудистого и почечного прогноза, снижая одноименные риски.

Сегодня индапамид – яркий представитель нового поколения тиазидоподобных диуретиков, начавший свою успешную клиническую историю с 1974 г. и широко используемый для лечения АГ в настоящее время. Оригинальный препарат индапамида хорошо знаком медицинскому сообществу России и заслуженно обладает положительной антигипертензивной репутацией. Индап (PRO.MED.CS Praha a.s., Czech Republic), зарегистрированный несколько лет назад, – препарат-генерик индапамида, полностью биоэквивалентен оригинальному препарату, а сравнение клинической эффективности Индапа с оригинальным препаратом выявило объективные доказательства его терапевтического соответствия [41, 42]. Эти данные предоставляют действительно широкие возможности по использованию Индапа в клинической практике как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной АГТ, что позволит не только эффективно контролировать показатели АД, но и снизить риск развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений благодаря кардио- и нефропротективному действию. А метаболическая нейтральность Индапа существенно расширяет область применения препарата и является неоспоримым преимуществом с учетом все более широкого распространения коморбидности нозологий.

Заключение

1. Частое сочетание АГ и СД/МС с взаимным отягощением сочетающихся нозологий, направленным в том числе на органы-мишени (большинство является для них общими), усугубляя прогноз по сердечно-сосудистым рискам, создает известные трудности в назначении адекватной фармакотерапии.
2. В условиях сочетания АГ с СД/МС препараты АГТ должны не только эффективно и надежно контролировать АД, снижать риск сердечно-сосудистых осложнений, но и не оказывать отрицательного метаболического эффекта, способного повлиять на течение сопутствующих заболеваний. Наличие нефропротективного эффекта является существенным преимуществом, учитывая частое поражение почек при сочетании АГ и СД/МС.
3. Нитрендипин и индапамид обладают выраженным антигипертензивным действием, кардио- и нефропротективными свойствами, эффективно снижают риск сердечно-сосудистых осложнений, обладают также метаболической нейтральностью, что определяет их преимущество при использовании в составе комбинированной АГТ у лиц с сочетанием АГ и СД/МС.

Литература/References

1. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet* 2017; 389 (10064): 37–55. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31919-5
2. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013; 310 (9): 959–68. DOI: 10.1001/jama.2013.184182
3. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)70151-3
4. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; (00): 1–98. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
5. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA* 2017; 317 (2): 165–82. DOI: 10.1001/jama.2016.19043
6. Общероссийская общественная организация Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей). Секция «Сочетанные патологии». Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2017; 16 (6): 5–56. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6 / Obshcherossiiskaia obshchestvennaia organizatsiia Assotsiatsiia vrachei obshchei praktiki (semeinykh vrachei). Sektsiia "Sochetannye patologii". Komorbidnaia patologii v klinicheskoi praktike. Klinicheskie rekomendatsii. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2017; 16 (6): 5–56. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6 [in Russian]
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. Сахарный диабет. 2017; 1 (20): 13–41. / Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiologiia sakharnogo diabeta v Rossiiskoi Federatsii: kliniko-statisticheskii analiz po dannym Federal'nogo registra sakharnogo diabeta. Sakharnyi diabet. 2017; 1 (20): 13–41. [in Russian]
8. IDF Diabetes Atlas, 8th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2017. Available from: <https://www.idf.org/e-library/epidemiologyresearch/diabetes-atlas/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html>.
9. Davy KP, Hall JE. Obesity and hypertension: two epidemics or one? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286 (5): 803–13.
10. Морозова Т.Е. Особенности антигипертензивной терапии у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом. Справочник поликлинического врача. 2006; 8: 25–31. / Morozova T.E. Osobennosti antigipertenzivnoi terapii u patsientov s metabolicheskim sindromom i sakharnym diabetom. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2006; 8: 25–31. [in Russian]
11. Kaur J. A comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiol Res Practice* 2014. DOI: [org/10.1155/2014/943162](https://doi.org/10.1155/2014/943162)
12. Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocr Metab Clin North Am* 2014; 43 (1): 1–23. PMID: 24582089
13. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ). Рекомендации по ведению больных метаболическим синдромом. Клинические рекомендации. М., 2013. / Rossiiskoe meditsinskoe obshchestvo po arterial'noi gipertonii (RMOAG). Rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh metabolicheskim sindromom. Klinicheskie rekomendatsii. М., 2013. [in Russian]
14. Nwaneri C, Cooper H, Bowen-Jones D. Mortality in type 2 diabetes mellitus: magnitude of the evidence from a systematic review and meta-analysis. *Br J Diabet Vasc Dis* 2013; 4 (13): 192–207. DOI: 10.1177/1474651413495703
15. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 2215–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9
16. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA* 1979; 241: 2035–8.
17. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care* 1998; 21 (1): 69–75.
18. 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.
19. Haffner M, Lehto S, Ronnema T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–34.
20. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)07019-6
21. Блокаторы кальциевых каналов: описание фармакологической группы в Энциклопедии РЛС. Регистр лекарственных средств России, РЛС. URL: https://www.rlsnet.ru/fg_index_id_215.htm / Blokatory kal'tsievykh kanalov: opisanie farmakologicheskoi gruppy v Entsiklopedii RLS. Registr lekarstvennykh sredstv Rossii, RLS. URL: https://www.rlsnet.ru/fg_index_id_215.htm [in Russian]
22. Fagard RH, Staessen JA. Treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: the Syst-Eur trial. *Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Clin Exp Hypertens* 1999; 21 (5–6): 491–7. PMID: 10423075
23. Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. *Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Arch Intern Med* 2000; 160 (2): 211–20. PMID: 10647760
24. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH et al. Effects of calcium channel blockers in older patients with diabetes and systolic hypertension. *Eng J Med* 1999; 340 (9): 677–84.
25. Farsky S, Strisková A, Borčin M. Hypertension Treatment in Patients with Metabolic Syndrome and/or Type 2 Diabetes Mellitus: Analysis of the Therapy Effectivity and the Therapeutic Inertia in Outpatient Study. *Card Res Practice* 2018; 2018 (1): 8387613. DOI: 10.1155/2018/8387613
26. Rohr G, Reimnitz P, Blanke P. Treatment of hypertensive emergency. Comparison of a new dosage form of the calcium antagonist nitrendipine with nifedipine capsules. *Int Care Med* 1994; 20 (4): 268–71. PMID: 8046120
27. Mancini M, Marotta T, Ferrara LA. Metabolic neutrality in nitrendipine therapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1991; 18 (1): 3–30.
28. Ferrara LA, Marotta T. Nitrendipine and metabolic balance. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1991; 18 (5): 19–21.
29. Grandinetti O, Ferraco E. Middle term evaluation of amlodipine vs. nitrendipine: efficacy, safety and metabolic effects in elderly hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens* 1993; 15 (1): 197–210. PMID: 8513310
30. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB et al. Head-to-Head Comparisons Hydrochlorothiazide Indapamide and Chlorthalidone: Antihypertensive and Metabolic Effects. *Hypertension* 2015; 65 (5): 1041–6. DOI: 10.1161/hypertension.114.05021
31. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *J Am Med Assoc* 2001; 286 (4): 421–6. PMID: 11466120
32. Malhotra R, Nguyen HA, Benavente O et al. Association between more intensive vs less intensive blood pressure lowering and risk of mortality in chronic kidney disease stages 3 to 5: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Assoc Int Med* 2017; 177: 1498–505.
33. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004; 65 (6): 2309–20.
34. Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L et al. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. *Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. J Hypertens* 2001; 19 (3): 509–11. PMID: 11288822
35. Bretzel RG, Bollen CC, Maeser E, Federlin KF. Nephroprotective effects of nitrendipine in hypertensive type I and type II diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 21 (3): 53–64. PMID: 8503436
36. Kopf D, Schmitz H, Beyer J et al. A double-blind trial of perindopril and nitrendipine in incipient diabetic nephropathy. *Diabetes Nutrition and Metabolism* 2001; 14 (5): 245–52. PMID: 11806464
37. Van Bortel L, Böhm R, Mooy J et al. Pharmacokinetics of nitrendipine in terminal renal failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36 (5): 467–71. PMID: 2753064
38. Aronoff GR. Pharmacokinetics of nitrendipine in patients with renal failure: comparison to normal subjects. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1984; 6 (7): 974–6. PMID: 6085387
39. Rahn KH, Barenbrock M, Fritschka E et al. Effect of nitrendipine on renal function in renal-transplant patients treated with cyclosporin: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354 (9188): 1415–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)08421-4
40. Marre M, Garcia Puig J, Kokot F et al. Effect of indapamide SR on microalbuminuria – the NESTOR study (NatriLix SR versus Enalapril Study in Type 2 diabetic hypertensives with microalbuminuria) – rationale and protocol for the main trial. *J Hypertension* 2003; 21 (1): 19–24. PMID: 12769163
41. Марцевич С.Ю., Суханов Я.В., Белолицкая В.Г., Кутишенко Н.П. Исследование биоэквивалентности как способ доказательства идентичности оригинального препарата и препарата-дженерика. *Рос. кардиол. журн.* 2005; 2 (52): 76–8. DOI: 10.15829/1560-4071-2005-2-76-78 / Martsevich S.Iu., Sukhanov Ia.V., Belolipetskaia V.G., Kutishenko N.P. Issledovanie bioekvivalentnosti kak sposob dokazatel'stva identichnosti original'nogo preparata i preparata-dzhenerika. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2005; 2 (52): 76–8. DOI: 10.15829/1560-4071-2005-2-76-78 [in Russian]
42. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д., Якусевич В.В. Изучение эффективности и переносимости препарата Индап в сравнении с препаратами Арифон и Арифон ретард у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией, назначаемых как в виде монотерапии, так и в комбинации с ингибиторами АПФ. Многоцентровое, открытое, рандомизированное перекрестное исследование. *Рос. кардиол. журн.* 2006; 2: 73–7. DOI: 10.15829/1560-4071-2006-2-73-77 / Martsevich S.Iu., Kutishenko N.P., Deev A.D., Yakusevich V.V. Izuchenie effektivnosti i perenosimosti preparata Indap v sravnenii s preparatami Arifon i Arifon retard u bol'nykh miagkoi i umerennoi arterial'noi gipertoniei, naznachayemykh kak v vide monoterapii, tak i v kombinatsii s ingibitorami APF. Mnogotsentrovoye, otkrytoe, randomizirovannoye perekrestnoye issledovanie. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2006; 2: 73–7. DOI: 10.15829/1560-4071-2006-2-73-77 [in Russian]

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», зав. лаб. клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» – ОСП РГНКИЦ. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Голобородова Ирина Васильевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: giy55555@ramler.ru

Современные аспекты профилактики ишемического инсульта в практике интерниста

В.Н.Шишкова✉

ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации» Департамента здравоохранения г. Москвы. 109240, Россия, Москва, ул. Никольямская, д. 20
✉ veronika-1306@mail.ru

Ишемический инсульт (ИИ) является сложным многофакторным заболеванием с наследственным компонентом, биохимическими, метаболическими, воспалительными, коагуляционными и гемодинамическими факторами, а также влиянием условий окружающей среды в местах проживания. Оценка вклада разных факторов риска в прогноз развития первого и повторного ИИ может служить основой для развития персонализированных программ первичной и вторичной профилактики ИИ, особенно у пациентов с высоким риском развития данной патологии. Вопросы проведения первичной и вторичной профилактики инсульта являются общими для неврологов, кардиологов, эндокринологов, терапевтов и, конечно, врачей общей практики.

Ключевые слова: ишемический инсульт, профилактика.

Для цитирования: Шишкова В.Н. Современные аспекты профилактики ишемического инсульта в практике интерниста Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 80–85. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180158

Journal Article

Modern aspects of ischemic stroke prevention in internal medicine specialists practice

V.N.Shishkova✉

Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation of the Department of Health of Moscow. 109240, Russian Federation, Moscow, ul. Nikoloyamskaia, d. 20
✉ veronika-1306@mail.ru

Abstract

Ischemic stroke (IS) is a complex multifactor disease influenced by genetic component, biochemical, metabolic, inflammatory, coagulatory, and hemodynamic factors as well as environmental conditions in the place of residence. The estimation of various risk factors contribution to first and recurrent stroke development may be a basis for development of personalized primary and secondary IS prevention programs, especially in patients with high risk for this pathology development. The questions of primary and secondary stroke prevention are a concern for neurologists, cardiologists, endocrinologists, physicians and of course general practitioners.

Key words: ischemic stroke, prevention.

For citation: Shishkova V.N. Modern aspects of ischemic stroke prevention in internal medicine specialists practice. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 80–85. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180158

Ежегодно инсульт поражает от 5,6 до 6,6 млн человек и уносит 4,6 млн жизней, смертность от него уступает лишь смертности от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, достигая в экономически развитых странах 11–12% [1]. Смертность от инсультов в Российской Федерации – одна из наиболее высоких в мире: 175 на 100 тыс. населения. Наблюдается омоложение инсульта с увеличением его распространенности у лиц трудоспособного возраста – до 65 лет. Показатели заболеваемости и смертности от инсульта среди лиц трудоспособного возраста в России увеличились за последние 10 лет более чем на 30% [1]. Не менее важной медико-социальной проблемой является развитие повторных ишемических инсультов (ИИ). К сожалению, доля повторных ИИ составляет около 25–30% от общего числа всех новых случаев инсульта. Риск повторного ИИ наиболее высок в первые несколько недель от его развития. В настоящее время установлено, что у пациентов, выживших после первого ИИ, вероятность развития повторного нарушения мозгового кровообращения в течение первых 6–12 мес достигает 30%, что в 9 раз превышает таковую в общей популяции. Показано, что общий риск повторного нарушения мозгового кровообращения в первые 2 года после перенесенного инсульта составляет почти 14%, затем – около 5% ежегодно.

ИИ является сложным многофакторным заболеванием с широко обсуждаемым сегодня полифакторным наследственным компонентом, биохимическими, метаболическими, воспалительными, коагуляционными и гемодинамическими факторами, а также влияниями условий окружающей среды в местах проживания. Изучение особенно

стей возникновения ИИ в разных популяциях показало некоторые различия [2]. Традиционные модифицируемые факторы риска (ФР) ИИ – это артериальная гипертензия (АГ), фибрилляция предсердий (ФП), курение, заболевания сердца, атеросклеротический стеноз сонных и позвоночных артерий, атерогенная дислипидемия и сахарный диабет 2-го типа (СД 2). К немодифицируемым ФР относят возраст, пол, наследственность, этническую принадлежность и перенесенный инсульт [1].

Для оценки риска развития первого ИИ только для пациентов с ФП разработаны эффективные шкалы CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc. Известно, что ФП является причиной ИИ в 15–20% [3]. Для остальных пациентов, без ФП, оценка возможна только на основании расчета общего сердечно-сосудистого риска, включающего не только ИИ, но и другие события. Возможность взаимодействия различных модифицируемых ФР и наследственности постоянно обсуждается.

Проведенные исследования показали, что в развитии первого ИИ важную роль играют генетические факторы, контролирующие процессы коагуляции и тромбообразования, обмена липидов, активацию ренин-ангиотензиновой системы, функционирование антиоксидантной системы и т.д. [4, 5]. В настоящее время ведется поиск новых генов и метаболических маркеров для оценки возможных ассоциаций с развитием ИИ [5–7]. Однако, несмотря на многочисленные работы, направленные на поиск новых сочетаний полиморфизмов генов, определяющих многофакторную предрасположенность к ИИ, проблема еще далека от завершения. Проблема создания модели оценки

риска развития первого ИИ заключается в том, что должны учитываться не только многочисленные ФР и существующие заболевания, но также и генетические предикторы, и условия жизни (местность, урбанизация).

Вторичная профилактика основывается, равно как и первичная, на коррекции известных ФР, учитывая также и патогенетический вариант развития инсульта. Ее проведение должно начинаться как можно раньше. Показано, что индивидуализированная вторичная профилактика инсульта уменьшает риск развития повторного нарушения мозгового кровообращения на 28–30% [2]. В целом экономические затраты на профилактику инсульта значительно меньше затрат, требующихся для лечения и медико-социальной реабилитации больных, перенесших инсульт, а также их пенсионного обеспечения по инвалидности.

Следует подчеркнуть, что в проведении первичной профилактики ведущая роль принадлежит врачам общей практики, терапевтам и специалистам – в первую очередь кардиологам, эндокринологам и неврологам. Важно помнить также, что у пациентов, перенесших ИИ, в 2–3 раза повышен риск развития острого коронарного события, нестабильной стенокардии или внезапной сердечной смерти [3, 4]. Поэтому в постинсультном периоде обосновано применение общетерапевтических принципов вторичной профилактики, направленной на предотвращение не только церебральных, но и кардиальных осложнений [3]. В течение последнего десятилетия было опубликовано множество клинических рекомендаций по лечению и профилактике ИИ и транзиторных ишемических атак (ТИА) или специфических аспектов помощи при разных типах инсульта как отечественными, так и зарубежными экспертами [8–15]. В целом все эти документы отражают многофакторный подход как к первичной и вторичной профилактике ИИ, так и к улучшению качества жизни пациентов после ИИ.

Основные моменты первичной и вторичной профилактики ИИ

Модификация образа жизни и коррекция поведенческих факторов [2, 9–12]:

- уменьшение потребления натрия и повышение потребления калия рекомендуется для снижения артериального давления – АД (уровень доказательности А);
- рекомендуется Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) – диета, которая увеличивает потребление фруктов, овощей и нежирных молочных продуктов, снижает потребление продуктов, содержащих насыщенные жиры (уровень доказательности А);
- повышение физической активности рекомендуется, поскольку это связано со снижением риска инсульта (уровень доказательности В);
- взрослые должны заниматься физической нагрузкой умеренной интенсивности не менее 150 мин (2 ч 30 мин) в неделю или 75 мин (1 ч 15 мин) в неделю энергичной интенсивной аэробной физической активностью (уровень доказательности В);
- лицам с избыточной массой тела и ожирением рекомендуется снижение массы тела для уменьшения риска инсульта (уровень доказательности В);
- рекомендуются воздержание от курения для некурящих и отказ от курения для курильщиков, что подтверждено эпидемиологическими исследованиями, которые доказали отчетливую зависимость между курением и увеличением риска ИИ и геморрагического инсульта (уровень доказательности В);
- для коррекции многих ФР инсульта рекомендованы уменьшение или полное прекращение потребления алкоголя, проведение скрининга чрезмерно пьющих лиц с проведением профилактических и лечебных программ (уровень доказательности А).

Артериальная гипертензия

Контроль АД считается одной из важнейших составляющих первичной и вторичной профилактики инсульта:

- необходимо регулярно контролировать АД; у лиц с АГ необходимы модификация образа жизни и фармакологическая терапия (уровень доказательности А);
- целевой уровень систолического АД составляет менее 140 мм рт. ст. и диастолического АД – менее 90 мм рт. ст., поскольку эти уровни связаны с более низким риском инсульта и сердечно-сосудистых событий (уровень доказательности А);
- у пациентов с АГ, страдающих СД или заболеванием почек, целевой уровень АД составляет менее 130/80 мм рт. ст. (уровень доказательности А).

АГ присутствует у 70% больных, перенесших ИИ. Антигипертензивная терапия (АГТ) лежит в основе всех рекомендаций для пациентов с перенесенным инсультом и АГ [14, 15]. Согласно результатам метаанализов благодаря гипотензивному лечению относительный риск повторного инсульта уменьшается на 19%, а снижение абсолютного риска составляет 25%. Так, для предотвращения одного повторного инсульта в год с помощью АГТ необходимо пролечить всего 45 больных с повышенным АД. По данным метаанализа 7 проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, оптимальным с точки зрения вторичной профилактики является использование в схеме лечения тиазидоподобных (индапамид, гидрохлоротиазид, хлорталидон) диуретиков, в том числе в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [14]. Помимо профилактики повторных инсультов рациональная АГТ способствует замедлению прогрессирования сосудистых когнитивных расстройств и уменьшению риска коронарных осложнений. По данным систематического обзора проспективных исследований, применение тиазидоподобных диуретиков, в том числе в комбинации с ИАПФ, сопровождалось уменьшением риска кардиальных осложнений и сердечно-сосудистой смерти [16]. Начинать АГТ, если она не была назначена раньше, рекомендуется у всех пациентов, перенесших инсульт или ТИА, с уровнем АД >140/90 мм рт. ст., однако следует помнить, что польза от антигипертензивных препаратов у больных с уровнем АД <140/90 мм рт. ст. не доказана. Следует учесть, что эти рекомендации даются с указанием на необходимость индивидуального подхода к снижению АД с учетом исходного уровня, так как при резком антигипертензивном эффекте существует опасность гипоперфузии мозга. При подборе гипотензивной терапии крайне важно избегать чрезмерного резкого снижения АД, особенно у пациентов с гемодинамическим инсультом или у пациентов с двусторонним стенозом сонных артерий [17]:

- Абсолютные целевые уровни и степень снижения АД не определены и должны быть индивидуализированы, однако польза ассоциируется со снижением АД <140/90 мм рт. ст. У пациентов с недавно перенесенным лакунарным инфарктом снижение систолического АД несколько менее 130 мм рт. ст. может иметь дополнительные преимущества.
- Оптимальный медикаментозный режим не определен из-за ограниченного количества сравнительных исследований. Имеющиеся данные указывают на преимущества назначения диуретиков и их комбинаций с ИАПФ.
- Выбор препарата и определение целевых уровней АД должны быть индивидуализированы на основании фармакологических свойств и механизма действия препарата, специфических характеристик пациента (стенозы брахиоцефальных артерий, заболевания почек и сердца, СД).

Таким образом, главным моментом применения АГТ остаются эффективный контроль АД и достижение оптимальных значений, определяемых индивидуально для каждого пациента с учетом всех имеющихся ФР и состояний.

Гиполипидемическая терапия

Установлено, что инсульт имеет гетерогенную этиологию, включая тромбоэмболию, атеросклероз сонных артерий и проксимального отдела аорты, а также тромбоэмболию, поражение мелких сосудов головного мозга и внутримозговое кровоизлияние (включая внутримозговое и субарахноидальное кровоизлияние). Дислипидемия играет различную роль в патогенезе инсульта в соответствии с его этиологией. Взаимосвязь между наличием дислипидемии и развитием атеротромботических явлений, включая ИИ и ТИА, достоверно установлена; в то время как связь дислипидемии с другими типами инсульта неоднозначна. Несмотря на это, сопутствующий контроль других ФР, таких как АГ, имеет первостепенное значение.

Лечение дислипидемии и атеросклероза у всех пациентов проводится, согласно современным требованиям, с применением рекомендованных препаратов в комплексе с коррекцией режима питания и образа жизни [18]. Основные моменты, связанные с гиполипидемической терапией и профилактикой инсульта:

- статины, а также меры по нормализации диеты и образа жизни рекомендуются для первичной профилактики ИИ пациентам с ишемической болезнью сердца или определенным группам высокого риска, в частности пациентам с СД (уровень доказательности А);
- статины рекомендуются назначать пациентам, перенесшим ИИ или ТИА некардиоэмболической этиологии в качестве вторичной профилактики инсульта (уровень доказательности А);
- пациентам с другими проявлениями сердечно-сосудистых заболеваний рекомендуется назначение гиполипидемической терапии в качестве первичной профилактики инсульта (уровень доказательности А);
- фибраты могут быть рассмотрены для пациентов с гипертриглицеридемией, но их эффективность в профилактике ИИ не установлена (уровень доказательности С);
- никотиновая кислота может рассматриваться для пациентов с низким значением холестерина липопротеинов высокой плотности или при повышенном липопротеине (а), но ее эффективность в профилактике ИИ у пациентов с этими условиями не установлена (уровень доказательности С);
- гиполипидемическая терапия с использованием фибратов, секвестрантов желчных кислот, ниацина, эзетимиба может рассматриваться у пациентов, которые не достигают целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности при приеме статинов или при непереносимости статинов, но эффективность этих видов лечения в снижении риска инсульта не установлена (уровень доказательности С).

Сахарный диабет 2-го типа

СД приобрел в последние десятилетия эпидемический характер распространения в популяции: к 2025 г., по данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, в мире предполагается увеличение числа больных с данной патологией до 380 млн человек, из которых более 90% приходится на СД 2 [19]. СД – наиболее важный ФР развития ИИ и ТИА. Относительный риск развития инсульта выше у лиц с СД 2 в 1,8–6,0 раза по сравнению с лицами без СД [20]. В исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) риск смерти от инсульта среди пациентов с СД был в 2,8 раза выше по сравнению с пациентами без СД, при этом риск смерти от ИИ был выше в 3,8 раза, от субарахноидального кровоизлияния – в 1,1 раза и от внутримозгового кровоизлияния – в 1,5 раза [21]. СД является ФР развития нарушений мозгового кровообращения независимо от наличия других ФР (АГ и повышение уровня холестерина). У большинства (72–75%) больных СД отмечается нетромботический характер инсульта, что

превышает стандартные показатели среди населения в целом. Также отмечено, что у пациентов с СД хуже протекает процесс восстановления после инсульта. Рассматривая связь СД с увеличением частоты возникновения постинсультной деменции, исследователи подчеркивают, что причиной этого может быть характерное для СД поражение церебральных сосудов, что ухудшает восстановление после инсульта, а также обусловленный гипергликемией тканевой ацидоз, усиливающий повреждение нейронов в острую фазу [22]. Учитывая такой характер взаимосвязи ИИ и СД, современные международные рекомендации советуют у всех пациентов, перенесших ИИ, определять уровень гликемии натощак, уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) или проводить тест на толерантность к глюкозе [9–15].

Современная диабетология располагает данными нескольких больших клинических исследований, где было установлено, что строгий контроль гликемии с достижением целевых уровней HbA_{1c} < 6,5% обеспечивает некоторые преимущества в профилактике нефатального инфаркта миокарда по сравнению с предлагавшимися ранее целевыми значениями HbA_{1c} < 7–8%. Однако это не привело к снижению общей смертности и частоты инсультов. Более того, интенсивная сахароснижающая терапия у больных СД удваивала риск гипогликемических осложнений и комы [19–21]. Поэтому современные международные и отечественные рекомендации в рамках вторичной профилактики инсульта у пациентов с СД предписывают придерживаться таких целевых значений HbA_{1c} (см. таблицу). Таким образом, контроль и самоконтроль гликемии приобретают решающее значение не только для отслеживания изменений в углеводном обмене, но и для предотвращения развития серьезных заболеваний, таких как ИИ, и, следовательно, оказывают серьезное влияние на улучшение качества жизни. В связи с этим современные средства, используемые больными СД для самоконтроля, должны отвечать необходимым требованиям: обладать хорошей измерительной точностью и быть максимально простыми в использовании. Этим необходимым и достаточным требованиям полностью соответствует качественный глюкометр Контур Плюс (Contour Plus), который появился на российском рынке еще в 2015 г. За это время глюкометр Контур Плюс зарекомендовал себя как один из современных и недорогих глюкометров. Инновационная мультимпульсная технология повышает точность измерения за счет многократной оценки одного образца крови, что делает точность глюкометра сопоставимой с лабораторной. По своим параметрам глюкометр Контур Плюс соответствует Международному стандарту ISO 15197:2013. Согласно стандарту ISO 15197: 2013 глюкометр признается точным, если при сахаре крови менее 5,6 ммоль/л отклонение от истинного составляет не более 0,8 ммоль/л в большую или меньшую сторону, а при сахаре 5,6 ммоль/л или больше – отклонение не превышает 15% в большую или меньшую сторону [23].

Многие современные модели глюкометров требуют кодирования, это усложняет работу с ними и приводит к ошибкам измерения. Использование глюкометра Контур Плюс позволяет свести количество ошибок к минимуму, поскольку в этом приборе используется технология «без кодирования» и код тест-полоски считывается автоматически при введении ее в прибор. Для проведения анализа требуется маленькая капля крови – всего 0,6 мкл, причем получить ее можно не только из пальца руки, но и из альтернативных мест, например из ладони. Контур Плюс обладает высокой точностью измерения при широком диапазоне гематокрита (0–70%) и отсутствии влияния мальтозы на результаты измерения. Прием парацетамола, витамина С и употребление ряда других препаратов и продуктов также практически не влияет на точность результа-

Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA _{1c} [20]			
	Возраст		
	Молодой	Средний	Пожилой и/или ожидаемая продолжительность жизни <5 лет
Нет тяжелых макрососудистых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии	<6,5%	<7,0%	<7,5%
Есть тяжелые макрососудистые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии	<7,0%	<7,5%	<8,0%

та. В случае недобора крови глюкометр попросит повторить забор, так как имеет функцию определения «недозаполнения», и в течение 30 с можно добавить кровь на ту же полосу – это технология «Второй шанс», которая позволяет более экономно использовать полоски. Помимо перечисленных преимуществ, к характеристикам глюкометра Контур Плюс относятся:

- мультимпульсная технология и новый патентованный алгоритм повышения точности измерений;
- использование фермента флавинадениндинуклеотид-глюкозодегидрогеназы, устойчивого к действию неглюкозных сахаров и кислорода;
- высокая скорость измерения (5 с);
- память на 480 результатов;
- два режима измерений – основной и расширенный, позволяющий рассчитывать средние цифры гликемии за 7, 14, 30 дней, ставить отметки выполнения исследования до или после еды.

Таким образом, в глюкометре Контур Плюс пациент может настроить под себя ряд параметров, например индивидуальные показатели низких и высоких значений глюкозы крови, а также настроить напоминание о времени измерения сахара крови, что может существенно улучшить контроль за течением заболевания и улучшить прогноз пациента.

Сахароснижающая терапия для пациентов с СД после инсульта сегодня остается не вполне изученным аспектом в плане как безопасности развития гипогликемических осложнений, так и профилактики повторных цереброваскулярных событий. На сегодняшний день лишь два препарата среди большого спектра всей сахароснижающей терапии показали свою защитную роль в снижении риска повторных сердечно-сосудистых событий – это эмпаглифлозин и пиоглитазон, последний был включен в Европейские рекомендации по ведению пациентов с СД после перенесенного ИИ с 2008 г. [11]. Обобщенные рекомендации по профилактике инсульта у пациентов с СД:

- у пациентов с СД 1 или СД 2 рекомендован контроль АД с целевым уровнем 140/90 мм рт. ст. (уровень доказательности А);
- лечение взрослых, страдающих СД, статинами, особенно с дополнительными ФР, рекомендуется для снижения риска (уровень доказанности А);
- польза ацетилсалициловой кислоты (АСК) для первичной профилактики инсульта у пациентов с СД, но низким 10-летним риском сердечно-сосудистых заболеваний неясна (уровень доказанности В);
- добавление фибратов к статинам у людей с диабетом не является полезным для снижения риска инсульта (уровень доказательности В).

Фибрилляция предсердий

ФП является наиболее распространенной аритмией в клинической практике, составляя примерно 1/3 госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца. Частота встречаемости ее в общей популяции составляет 1–2%, а у людей старше 70 лет – примерно 5–10% случаев и повышает риск развития ИИ в 3–4 раза [24]. При ФП происходят замедление тока крови и образование тромбов, преимущественно в ушке левого предсердия, что способно вызвать

эмболию сосудов головного мозга (кардиоэмболический инсульт) и других органов. Между многими ФР развития ИИ существует взаимовлияние, что приводит к значительному повышению вероятности развития ИИ при их комбинации. У пациентов с клапанной ФП риск развития ИИ возрастает с увеличением возраста, при наличии сердечной недостаточности, АГ, СД, тромба в левом предсердии, перенесенных ИИ или ТИА либо тромбоэмболии других органов [24].

В последние годы для оценки риска инсульта при ФП наиболее широко используется шкала CHA₂DS₂-VASc, которая включает несколько основных независимых ФР инсульта. Аббревиатура CHA₂DS₂-VASc происходит от первых букв англоязычных названий ФР инсульта; чем выше балл по шкале CHA₂DS₂-VASc, тем выше риск инсульта. На основании результатов последних исследований Российским кардиологическим обществом и Европейской кардиологической ассоциацией даны рекомендации по профилактике инсульта и других тромбоэмболических осложнений у больных с ФП с использованием шкалы CHA₂DS₂-VASc [24, 25].

Для оценки риска возможного кровотечения при назначении антикоагулянтов применяется шкала оценки риска кровотечения у пациентов с ФП HAS-BLED: превышение суммы баллов по этой шкале 3 и более будет свидетельствовать о повышенном риске кровотечений при назначении антикоагулянтов. Вместе с тем оценка риска кровотечений по шкале не должна служить основанием для отказа врача от назначения антикоагулянтов. Шкала позволит предусмотреть развитие осложнений антикоагулянтной терапии и скорректировать дозировку препаратов. Таким образом, пациентам с клапанной ФП, пароксизмальной или постоянной формой для профилактики повторного инсульта показана терапия антагонистом витамина К (АВК) или новые оральные антикоагулянты (НОАК). Сегодня во всем мире у пациентов, перенесших ИИ или ТИА на фоне ФП, многие врачи предпочитают АВК варфарину НОАК вследствие их эффективности и безопасности, отсутствия взаимодействия с рядом пищевых продуктов и необходимости регулярного лабораторного контроля крови. Основным ограничением широкого применения НОАК может быть их более высокая стоимость, однако следует учитывать расходы на лабораторные исследования (контроль международного нормализованного отношения – МНО) и лечение возможных геморрагических осложнений при использовании АВК [24–26]. Преимущество НОАК над АВК существенно также в тех регионах, где плохо налажен лабораторный контроль МНО при лечении АВК.

Таким образом, выбор антитромботического средства должен быть индивидуальным, основанным на ФР, данных доказательной медицины, подтвержденных данными реальной клинической практики, переносимости и стоимости препарата, предпочтений пациента, взаимодействия с другими препаратами и другими клиническими характеристиками, в том числе функцией почек и терапевтическим диапазоном МНО, если пациент принимает АВК:

- для пациентов с клапанной формой ФП с высоким риском развития инсульта (оценка по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 баллов) и низким риском геморрагических

осложнений рекомендован варфарин с достижением целевого уровня МНО от 2,0 до 3,0 (уровень доказательности А);

- пациентам с неклапанной формой ФП (оценка по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 баллов) и низким риском геморрагических осложнений рекомендуется прием пероральных антикоагулянтов (уровень доказательности А): варфарина (МНО 2,0–3,0), дабигатрана, апиксабана, ривароксабана;
- для пациентов с неклапанной формой ФП (оценка по шкале CHA₂DS₂-VASc 1) и низким риском геморрагических осложнений рекомендовано рассмотреть назначение пероральных антикоагулянтов (уровень доказательности В);
- пациентам с неклапанной формой ФП (оценка по шкале CHA₂DS₂-VASc 0) разумно не назначать антиагрегантную или антикоагулянтную терапию (уровень доказательности В).

Рекомендации по применению антитромбоцитарной терапии

Антитромбоцитарная терапия (АТТ) является ключевым звеном в лечении больных, перенесших ТИА или ИИ. Таким образом, всем пациентам после ИИ или ТИА, которым не показаны антикоагулянты, или тем, кто категорически отказывается их принимать, необходимо назначать АТТ [8]. Четыре антитромбоцитарных препарата: АСК, комбинация АСК + дипиридамола медленного высвобождения, клопидогрел и тиклопидин – одобрены Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США для профилактики сосудистых событий у больных с ИИ или ТИА. В среднем АТТ снижают относительный риск ИИ, острого инфаркта миокарда и смертность на 22%. Анализ более 19 тыс. больных, перенесших ИИ или ТИА, показал, что АТТ способна предотвратить рецидив у 36 из 1 тыс. больных, получавших данную терапию на протяжении 2 лет [8]. К настоящему времени не разработано дифференцированной тактики назначения АТТ в зависимости от клинического варианта ИИ (лакунарный, атеротромботический и др.), поэтому важен индивидуальный подход к выбору препарата исходя из знаний о его особенностях, клинической картины заболевания, приверженности больного к лечению. При назначении АТТ следует учитывать коморбидность сердечно-сосудистых заболеваний, степень риска осложнений, переносимость препарата, предпочтения больного, экономические факторы [8–15]:

- АТТ показана всем пациентам, перенесшим инсульт или ТИА. Выбор между антикоагулянтами и тромбоцитарными антиагрегантами осуществляется на основании патогенетического подтипа инсульта: кардиоэмболический или некардиоэмболический (атеротромботический, лакунарный, криптогенный; уровень доказательности А).
- У пациентов с некардиоэмболическим инсультом препаратом выбора являются тромбоцитарные антиагреганты (уровень доказательности А).
- Препаратами выбора для профилактики повторного инсульта являются АСК (50–325 мг/сут; уровень доказательности А), комбинация АСК 25 мг и дипиридамола медленного высвобождения 200 мг 2 раза в сутки (уровень доказательности В), клопидогрел 75 мг/сут (уровень доказательности В). Выбор препарата осуществляется индивидуально на основе профиля ФР, стоимости, переносимости а также других клинических и фармакологических свойств препарата.

Рекомендации Американской ассоциации кардиологов/Американской ассоциации инсульта, обновленные в 2014 г., впервые вводят различия в тактике АТТ в подостром периоде ИИ или в течение 30 дней после ТИА в зависимости от степени стеноза крупных внутричерепных артерий. Для больных с выраженными стенозами (70–99%) это двойная АТТ (АСК + клопидогрел). Пациентам с умерен-

ным стенозированием внутричерепных артерий (50–69%) может быть назначен клопидогрел в качестве монотерапии или комбинация АТТ или цилостазол (первый цилостазол, Плетакс, выйдет на российский рынок в августе-сентябре 2018 г.) [14].

Российские рекомендации поддерживают АСК как основу АТТ у пациентов после ИИ или ТИА. Рациональная комбинация двух антитромбоцитарных препаратов (за исключением дипиридамола медленного высвобождения в сочетании с АСК) имеет определенные преимущества при нестабильных проявлениях атеротромбоза, т.е. у пациентов с высокой вероятностью повторных атеротромботических осложнений, превышающей риск кровотечений. Сочетание клопидогрела с АСК предпочтительно у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), инфарктом миокарда или недавним коронарным либо каротидным стентированием. Для пациентов с некардиоэмболическим инсультом или ТИА использование АТТ предпочтительнее, чем пероральных антикоагулянтов, и рекомендуется для снижения риска повторного инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений. Тактика ведения больных, перенесших некардиоэмболический инсульт, вероятно, ассоциированный с атеротромбозом, обобщена в российских рекомендациях: АСК 75–150 мг в день, комбинация АСК 25 мг с дипиридамолом медленного высвобождения 200 мг дважды в день или клопидогрел 75 мг в день приемлемы для первоначальной терапии. Терапия клопидогрелом или дипиридамолом медленного высвобождения плюс АСК может быть предпочтительнее монотерапии АСК. При непереносимости АСК всегда рекомендуется клопидогрел [8].

Выбор препарата должен быть осуществлен индивидуально с учетом сопутствующих ФР, цены, переносимости и других клинических характеристик. Добавление АСК к клопидогрелу увеличивает риск геморрагических осложнений и в обычной практике для вторичной профилактики инсульта не рекомендуется. Для пациентов, перенесших повторный инсульт на фоне приема АСК, нет доказательств пользы от увеличения дозировки АСК или замены на другой антиагрегант либо комбинацию двух средств. Другие варианты комбинированной АТТ находятся в стадии изучения [8].

В профилактике кардиоэмболического ИИ ведущее место занимает антикоагулянтная терапия. АВК и НОАК при назначении адекватных доз эффективно предупреждают повторные эпизоды кардиоцеребральной эмболии у больных с ФП. Однако в отдельных случаях, когда прием антикоагулянтов невозможен, альтернативой может выступать АТТ. АСК снижает риск ИИ на 21% по сравнению с плацебо. Согласно исследованию SPAF 1, наиболее безопасными и эффективными считаются дозы АСК 75–100 мг/сут. В исследовании ACTIVE A в течение 3,6 года сравнивали эффективность АСК и АСК + клопидогрел у 7550 больных с ФП. Двойная АТТ оказалась эффективнее монотерапии (3,3 и 2,4% в год; $p < 0,001$). В то же время было отмечено некоторое увеличение числа больших кровотечений, составивших 2,2% в группе двойной АТТ по сравнению с 1,3% на монотерапии. Кумулятивный анализ «риск–польза» показал, что различия между группами незначительны ($p = 0,54$). Исходя из этого сделано заключение, что добавление клопидогрела дает небольшой, но положительный эффект [8, 9, 14]. Если в стратегиях первичной профилактики ИИ или ТИА АСК остается «золотым стандартом», то вторичная профилактика требует более агрессивной АТТ, и это ведущая тенденция последних лет. Так, для современных рекомендаций характерно более частое применение комбинированной АТТ, более широко предлагается применение клопидогрела. В Британских рекомендациях по ведению больных с ИИ, опубликованных в 2012 г., клопидогрелу отдается предпочтение в наиболее распространенных клинических ситуациях:

- Больным с ИИ или ТИА с синусовым ритмом клопидогрел должен стать стандартной АТТ.
- Клопидогрел должен применяться в дозе 75 мг/сут.
- Больным с непереносимостью клопидогрела предлагается замена на АСК 75 мг/сут в комбинации с дипиридамолом медленного высвобождения 200 мг 2 раза в день.
- Если клопидогрел и дипиридамолом противопоказаны или к ним существует невосприимчивость, предлагается АСК 75 мг/сут.
- Если клопидогрел и АСК противопоказаны или к ним существует невосприимчивость, предлагается дипиридамолом медленного высвобождения 200 мг 2 раза в день.
- Комбинация АСК с клопидогрелом не рекомендуется для длительной профилактики после ИИ/ТИА и имеет другие показания, такие как острый коронарный синдром или процедура коронарного стентирования. Такие преимущества связываются с высокой эффективностью препарата и меньшей частотой случаев самовольного прекращения его приема по сравнению с другими АТТ [15]. На сегодняшний день вопросы проведения первичной и вторичной профилактики инсульта являются общими для неврологов, кардиологов, эндокринологов, терапевтов и, конечно, врачей общей практики. Оценка вклада различных ФР в прогноз развития первого и повторного ИИ может служить основой для развития персонализированных программ первичной и вторичной профилактики ИИ, особенно у пациентов с высоким риском развития данной патологии.

Литература/References

1. Инсульт. Руководство для врачей. Под ред. С.В.Котова, Л.В.Стаховской. М.: Издательство МИА, 2013. / Insult. Rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. S.V.Kotova, L.V.Stakhovskoi. M.: Izdatel'stvo MIA, 2013. [in Russian]
2. O'Donnell M, Xavier D, Liu L et al. INTERSTROKE Investigators. Risk factors for ischemic and intracerebral hemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376: 112–23.
3. Christiansen C, Gerdts T, Olesen J et al. Atrial fibrillation and risk of stroke: a nationwide cohort study. *Europace* 2016; 18: 1689–97.
4. Авдонина М.А., Наседкина Т.В., Иконникова А.Ю. и др. Исследование ассоциации полиморфных маркеров генов F12, PON1, PON2, NOS2, PDE4D, HIF1a, GPIIb, CYP11B2 с ишемическим инсультом среди русского населения Центральной России. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2012; 112 (2): 51–4. / Avdonina M.A., Nasedkina T.V., Ikonnikova A.Yu. i dr. Issledovanie assotsiatsii polimorfnykh markerov genov F12, PON1, PON2, NOS2, PDE4D, HIF1a, GPIIb, CYP11B2 s ishemicheskim insultom sredi russkogo naseleniia Tsentral'noi Rossii. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2012; 112 (2): 51–4. [in Russian]
5. Шишкова В.Н., Ременник А.Ю., Валяева В.Н. и др. Изучение ассоциаций полиморфных вариантов генов липидного и углеводного обменов, сосудистого воспаления и нейротрансмиттерных систем с развитием первого ишемического инсульта. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2017; 16 (5): 27–33. / Shishkova V.N., Remennik A.Yu., Valiaeva V.N. i dr. Izuchenie assotsiatsii polimorfnykh variantov genov lipidnogo i uglevodnogo obmenov, sosudistogo vospaleniia i neirotransmitternykh sistem s razvitiem pervogo ishemicheskogo insulta. *Kardiovask. terapiia i profilaktika*. 2017; 16 (5): 27–33. [in Russian]
6. Шишкова В.Н., Адашева Т.В., Ременник А.Ю. и др. Прогностическая значимость клинико-антропометрических, биохимических, метаболических, сосудисто-воспалительных и молекулярно-генетических маркеров в развитии первого ишемического инсульта. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2018; 2: 4–11. / Shishkova V.N., Adasheva T.V., Remennik A.Yu. i dr. Prognosticheskaia znachimost' kliniko-antropometricheskikh, biokhimicheskikh, metabolicheskikh, sosudisto-vospalitel'nykh i molekuliarno-geneticheskikh markerov v razvitiu pervogo ishemicheskogo insulta. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2018; 2: 4–11. [in Russian]
7. Шишкова В.Н., Адашева Т.В., Ременник А.Ю. и др. Предикторы развития повторного ишемического инсульта. *Врач*. 2018; 29 (2): 38–44. DOI: 10.29296/25877305-2018-02-10 / Shishkova V.N., Adasheva T.V., Remennik A.Yu. i dr. Prediktory razvitiia povtornogo ishemicheskogo insulta. *Vrach*. 2018; 29 (2): 38–44. DOI: 10.29296/25877305-2018-02-10 [in Russian]
8. Фонакин А.В., Гераскина Л.А. Профилактика ишемического инсульта. Рекомендации по антитромботической терапии. Под ред. З.А.Суслиной. М.: ИМА-Пресс, 2014. / Foniakin A.V., Geraskina L.A. Profilaktika ishemicheskogo insulta. Rekomendatsii po antitromboticheskoi terapii. Pod red. Z.A.Suslinoi. M.: IMA-Press, 2014. [in Russian]
9. Furie K, Kasner S, Adams R et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *AHA/ASA Guideline*. *Stroke* 2011; 42: 227–76.
10. Goldstein L, Bushnell Ch, Adams R et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 517–84.
11. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack. The European Stroke Organization (ESO), 2008. <http://www.eso-stroke.org>
12. Jauch E, Saver J, Adams H et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2013; 44: 870–947.
14. Kernan W et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 2160–236.
15. Intercollegiate Stroke Working Party. National clinical guideline for stroke, 4th ed. London: Royal College of Physicians, 2012.
16. 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 (11): 2741–8.
17. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, 2013. / Klinicheskie rekomendatsii "Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii" Rossiiskogo meditsinskogo obshchestva po arterial'noi gipertonii, 2013. [in Russian]
18. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016. *Рос. кардиол. журн.* 2017; 5 (145): 7–77. / Rekomendatsii EOK/EOA po diagnostike i lecheniiu dislipidemii 2016. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2017; 5 (145): 7–77. [in Russian]
19. International Diabetes Federation, Diabetes Atlas, 5th ed. International Diabetes Federation, 2011.
20. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой, А.Ю.Майорова. 8-й вып. Сахарный диабет. 2017; 20 (1S): 1–112. / Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovoi, A.Yu.Maiorova. 8-i vyp. Sakharnyi diabet. 2017; 20 (1S): 1–112. [in Russian]
21. Stamler J, Vaccaro O, Neaton J et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16 (2): 434–44.
22. Шишкова В.Н. Взаимосвязь развития метаболических и когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом, предиабетом и метаболическим синдромом. *Неврология и Ревматология (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2010; 1: 36–43. / Shishkova V.N. Vzaïmosvïaz' razvitiia metabolicheskikh i kognitivnykh narushenii u patsientov s sakharnym diabetom, prediabetom i metabolicheskim sindromom. *Neurology and Rheumatology (Suppl. Consilium Medicum)*. 2010; 1: 36–43. [in Russian]
23. Caswell M, Frank J, Viggiani MT et al. Accuracy and User Performance Evaluation of a Blood Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17 (3).
24. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007; 69 (6): 546–54.
25. Camm A, Lip G, de Caterina R et al. 2012 focused up date of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719–47.
26. Диагностика и лечение фибрилляций предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2017. / Diagnostika i lechenie fibrillatsii predserdii. Rekomendatsii RKO, VNOA i ASSKh, 2017. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Шишкова Вероника Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ГБУЗ ЦПРиН. E-mail: veronika-1306@mail.ru

Возможности современной терапии первичных системных васкулитов

А.С.Зыкова^{✉1}, Е.М.Щеголева², Н.М.Буланов², П.И.Новиков², С.В.Моисеев^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова». 119192, Россия, Москва, Ломоносовский пр., д. 31, корп. 5;

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

✉ansezy@gmail.com

Системные васкулиты – редкая группа заболеваний, характеризующаяся неблагоприятным прогнозом без корректно подобранной терапии. Иммуносупрессивная терапия (ИСТ), представляющая собой комбинации глюкокортикостероидов и цитостатиков, а теперь и генно-инженерных биологических препаратов, повышает выживаемость при данных заболеваниях, однако может быть ассоциирована с развитием грозных осложнений. В обзоре обсуждаются основные схемы ИСТ, применяемые в лечении системных васкулитов, поражающих мелкие и крупные сосуды, текущие сложности и перспективы такого лечения.

Ключевые слова: гигантоклеточный артериит, артериит Такаюсу, АНЦА-ассоциированные васкулиты, HCV-ассоциированный криоглобулинемический васкулит, клинические исследования.

Для цитирования: Зыкова А.С., Щеголева Е.М., Буланов Н.М. и др. Возможности современной терапии первичных системных васкулитов. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 86–93. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000047

Journal Article

Current therapy of primary systemic vasculitis

A.S.Zykova^{✉1}, E.M.Schegoleva², N.M.Bulanov², P.I.Novikov², S.V.Moiseev^{1,2}

¹M.V.Lomonosov Moscow State University. 119192, Russian Federation, Moscow, Lomonosovskii pr., d. 31, korp. 5;

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

✉ansezy@gmail.com

Abstract

Systemic vasculitis is a group of rare diseases characterized by unfavorable prognosis without correct therapy. Today survival rate in this patient increased due to usage of modern immunosuppressive therapy (IST) which consists of combinations of glucocorticosteroids, cytostatic agents and biological drugs. Unfortunately, its use can also be associated with development of serious complications. The review discusses the basic IST regimen of vasculitis treatment their complexity and perspectives.

Key words: giant cell arteritis, Takayasu disease, ANCA associated vasculitis, HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis, clinical studies.

For citation: Zykova A.S., Schegoleva E.M., Bulanov N.M. et al. Current therapy of primary systemic vasculitis. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 86–93. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000047

Введение

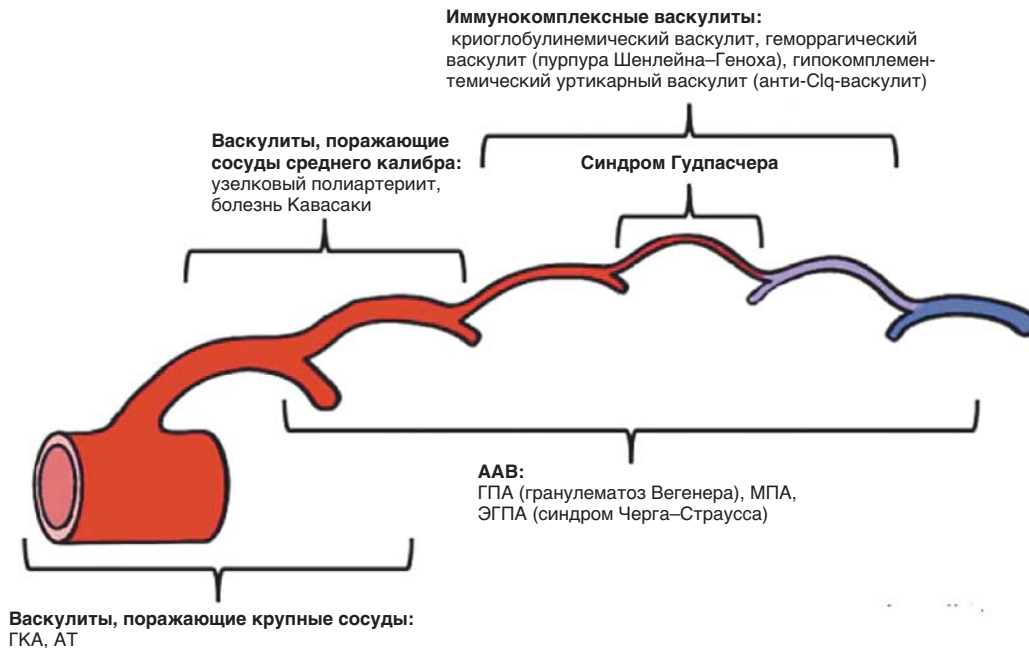
Современная классификация первичных системных васкулитов подразделяет их на группы в зависимости от диаметра поражаемых сосудов (см. рисунок) [1, 2]. Прогноз при данных заболеваниях в течение длительного времени он неблагоприятным, однако в последние десятилетия он значительно улучшился благодаря иммуносупрессивной терапии (ИСТ). Дальнейшие ее перспективы связывают с генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), применение которых создает основу для персонализированной терапии системных васкулитов. При некоторых системных васкулитах, в частности при узелковом полиартериите и криоглобулинемическом васкулите, которые часто ассоциируются с вирусами гепатита В (HBV) и С (HCV), соответственно, стала возможной и этиологическая терапия, а широкая вакцинация против HBV-инфекции привела к значительному снижению количества новых случаев узелкового полиартериита [3, 4]. Подходы к лечению системных васкулитов активно изучаются в клинических исследованиях, в том числе рандомизированных контролируемых. С учетом большого количества вариантов системных васкулитов в данном обзоре обсуждаются результаты основных работ, посвященных васкулитам, поражающих крупные и мелкие сосуды.

Васкулиты, поражающие крупные сосуды

Гигантоклеточный артериит (ГКА) и артериит Такаюсу (АТ) характеризуются хроническим рецидивирующим гранулематозным воспалением стенки крупных и средних артерий. Препаратами 1-й линии данной группы заболеваний остаются глюкокортикостероиды (ГКС), однако развитие нежелательных явлений, частые рецидивы при применении обосновывают присоединение цитостатиков, прежде всего метотрексата [5]. Реже применяют азатиоприн или циклофосфамид, эффективность которых при данной группе заболеваний изучена недостаточно. По нашим данным у 115 пациентов с ГКА и 128 пациентов с АТ частота применения цитостатиков составила 30,4 и 48% соответственно (примерно в 65,7–67% случаев мы использовали метотрексат) [6, 7]. Однако комбинированная терапия ГКС и иммунодепрессантами не всегда позволяла достичь стойкой ремиссии системного васкулита, что делает необходимым поиск альтернативных схем лечения [8].

Гигантоклеточный артериит

Французской группой по изучению васкулитов с поражением крупных сосудов (Groupe d'Étude Française des Artérites des gros vaisseaux – GEFA) недавно были обобщены схемы лечения ГКА [9]. Использование ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО)-α при ГКА нецелесообразно, так

Классификация васкулитов, принятая на международной конференции в Чепел-Хилле, 2012 г.

как эффективность 3 препаратов этой группы (инфликсимаба, этанерцепта и адалимумаба) не была подтверждена в рандомизированных клинических исследованиях [10–12]. Напротив, тоцилизумаб, блокирующий рецепторы интерлейкина (ИЛ)-6, в нескольких сериях наблюдений и небольших клинических исследованиях вызывал уменьшение воспалительных изменений и оказывал стероидосберегающее действие [13–16]. Согласно данным крупного ($n=251$) двойного слепого плацебо-контролируемого исследования GiACTA по изучению эффективности подкожного введения тоцилизумаба (162 мг 1 раз в неделю или в 2 нед) в сочетании с ГКС через 1 год частота ремиссии в 2 группах тоцилизумаба составила 53–56%, а в группах плацебо (монотерапия ГКС) – всего 14–18% ($p<0,0001$). При этом частота побочных эффектов была сопоставимой в группах сравнения [17]. Результаты этого исследования указывают на возможность применения тоцилизумаба у больных ГКА не только в качестве препарата 2, но и 1-й линии, например, при наличии сопутствующих заболеваний, когда необходимо быстро снизить дозы ГКС [16]. Еще одним ГИБП, потенциально эффективным при ГКА, является устекинумаб, ингибирующий ИЛ-12/23. В открытом неконтролируемом исследовании у 12 пациентов с ГКА, рефрактерным к стандартной ИСТ, применение устекинумаба оказалось эффективным в профилактике рецидивов васкулита и позволило значительно снизить дозу ГКС [18].

Таким образом, у пациентов с ГКА по крайней мере несколько ГИБП могут найти применение в качестве препаратов 1 или, скорее, 2-й линии. Преимуществом использования данных препаратов является стероидосберегающий эффект, что актуально у пожилых пациентов, однако использование ГИБП сопряжено с высокой стоимостью лечения и нередким формированием инфекционных осложнений. В связи с этим их назначение требует взвешенного подхода, особенно с учетом того, что пациенты в целом достаточно хорошо отвечают на лечение ГКС в относительно невысоких дозах. В настоящее время одним из основных показаний к назначению ГИБП может служить рецидивирующее течение ГКА, несмотря на стандартную ИСТ, особенно при наличии побочных эффектов ГКС, ограничивающих их применение. Какому препарату отдать предпочтение, судить сложно. Вероятно, начинать лечение ГИБП следует с тоцилизумаба, учитывая наибольший опыт его изучения в клинических исследованиях.

Артериит Такаясу

Важным отличием АТ от ГКА является то, что по крайней мере у части больных наблюдается положительный эффект от использования ингибиторов ФНО- α . Еще в 2004 г. были опубликованы успешные результаты пилотного исследования этанерцепта и инфликсимаба у 15 больных АТ [19]. С. Comarmond и соавт. обобщили опыт применения ингибиторов ФНО- α в разных сериях наблюдений и исследованиях у 84 пациентов с АТ. Средняя продолжительность наблюдения составила 10 мес, при этом у 37,0% пациентов была достигнута полная ремиссия васкулита, предполагавшая отмену ГКС, а у 53,5% – частичная ремиссия, т.е. отсутствие активности заболевания на фоне приема низких доз ГКС [20]. Мы применяли ингибиторы ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пэггол), в том числе длительно (до 10 лет), у 22 больных АТ, которые были рефрактерными к стандартной иммунодепрессивной терапии [21, 22]. В целом применение этих препаратов было достаточно безопасным и позволяло добиться уменьшения признаков активности васкулита и снизить поддерживающую дозу ГКС.

Учитывая важную роль ИЛ-6 в патогенезе заболевания и корреляцию его концентрации с активностью васкулита, в качестве препарата 2-й линии как при неэффективности цитостатиков, так и ингибиторов ФНО- α , обсуждается возможность применения тоцилизумаба [23, 24]. В 2008 г. был описан один из первых случаев успешного применения тоцилизумаба у пациентки с АТ и язвенным колитом, у которой была неэффективна терапия ГКС и разными иммунодепрессантами [25]. Впоследствии в небольших работах ($n=22$ и $n=49$) была показана эффективность препарата, в частности отмечались значительное снижение маркеров воспаления, отсутствие прогрессирования стенозов, в связи с чем удавалось значительно снизить дозу ГКС, однако различия в эффективности между ингибиторами ФНО- α и тоцилизумабом не было [23, 26]. В качестве альтернативного ГИБП предлагалось применение абатацепта, однако в рандомизированном двойном слепом исследовании у 34 больных АТ он не снижал риск развития рецидива по сравнению с плацебо [27].

Трудности изучения эффективности и безопасности ГИБП у пациентов с АТ, с одной стороны, связаны с редкостью этого заболевания, которая препятствует проведению адекватных рандомизированных клинических иссле-

дований. С другой стороны, оценка результатов ИСТ у больных АТ представляет собой достаточно сложную задачу, так как общепринятые маркеры воспаления часто оказываются недостаточно информативными у таких пациентов [7, 28]. В последние годы для оценки активности васкулита и динамики стенозирующего поражения сосудов используют, соответственно, позитронно-эмиссионную томографию с 18-фтордезоксиглюкозой и магнитно-резонансную ангиографию. Последняя, по-видимому, позволяет определить не только степень стенозов разной локализации, но и выраженность воспалительных изменений [29]. Однако пока остается неясным, можно ли использовать результаты этих методов в качестве критериев эффективности иммуномодулирующей терапии у больных АТ [30].

НСV-ассоциированный криоглобулинемический васкулит

Криоглобулинемический васкулит относится к иммунокомплексным васкулитам, в патогенезе которого участвуют циркулирующие криоглобулины, осаждающиеся *in vitro* при температуре ниже 37°C [31]. Наиболее частой причиной развития вторичной криоглобулинемии являются инфекции, прежде всего хронический НСV [32], так, по данным отечественных и зарубежных исследований криоглобулинемия встречается у 40–60% пациентов с НСV-инфекцией, однако криоглобулинемический васкулит развивается лишь в 5–10% случаев [33–35]. ИСТ при криоглобулинемическом васкулите, в том числе ассоциированном с НСV, предполагает применение ГКС [36], а при наличии тяжелого поражения почек, нервной системы и язвенно-некротического поражения кожи – ритуксимаба, эффективность которого при этом заболевании была установлена в рандомизированных контролируемых исследованиях [37]. Перспективы в лечении НСV-ассоциированного криоглобулинемического васкулита связывают с эрадикацией НСV под действием противовирусных препаратов. Например, в небольшом исследовании, проводившемся в нашей клинике, было показано, что применение пегилированного интерферона (ИФН)- α /рибавирина $\pm$ ритуксимаба позволяет снизить частоту рецидивов криоглобулинемического васкулита [34]. D.Saadoun и соавт. наблюдали полный и частичный регресс клинических признаков НСV-криоглобулинемического васкулита, соответственно, у 56,5 и 43,5% пациентов, достигших стойкого вирусологического ответа при лечении пегилированным ИФН- α и рибавирином в сочетании с ингибиторами протеазы НСV телупревином или боцепревином [38]. Разработка новых препаратов прямого противовирусного действия позволяет отказаться от применения ИФН- α , который вызывает многочисленные побочные эффекты и может провоцировать обострение системного васкулита. В 2016 г. опубликованы результаты небольшого открытого проспективного исследования VASCUVALDIC, в котором изучалась эффективность софосбувира в сочетании с рибавирином у 24 пациентов с НСV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом [39]. Частота стойкого вирусологического ответа составила 74%, а ремиссия васкулита была достигнута у 86,9% больных на 12-ю неделю от даты завершения противовирусной терапии. Сходные результаты были получены и в другом неконтролируемом исследовании у 64 больных НСV-ассоциированной криоглобулинемией (n=29) или криоглобулинемическим васкулитом (n=35), которым назначали препараты прямого противовирусного действия (54 пациента) и интерфероновую терапию (10 пациентов) [40]. В настоящее время эффективность безынтерфероновых схем противовирусной терапии, в частности сочетания софосбувира с даклатасвиром, дополнительно показана в исследовании VASCUVALDIC-2 (NCT02856243): у 37 (90,2%) пациентов из 41 наблюдалось клиническое улучшение, при этом только 2 пациента получали стандартную

ИСТ, включавшую в себя ГКС и ритуксимаб [41]. За период наблюдения после завершения исследования, который составил 26 (20; 30) мес, случаев рецидива заболевания или летальных исходов не отмечено [41]. Этой же группой исследователей на конгрессе EULAR-2018 представлены результаты работы по применению разных безынтерфероновых схем на более крупной выборке (n=148), включавшей пациентов с активным криоглобулинемическим васкулитом, в том числе и с поражением периферической нервной системы и почек. Сопутствующая терапия была представлена у 25 пациентов – ГКС, у 3 – ритуксимабом, у 5 пациентов – сеансами плазмаобмена. Ремиссия васкулита, включавшая в себя улучшение почечной функции и показателей электромиографии, достигнута у 106 пациентов, у 33 пациентов отмечено сохранение частичной активности васкулита. Таким образом, можно говорить о возможности использования препаратов прямого противовирусного действия в лечении легких и среднетяжелых форм криоглобулинемического васкулита без дополнительного назначения ИСТ. Однако, ввиду того что тяжелое органное поражение и наличие периферической нейропатии были ассоциированы с худшим ответом на терапию, использование стандартных схем лечения остается актуальным.

АНЦА-ассоциированные васкулиты

АНЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ) – группа системных васкулитов, характеризующихся наличием антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) и некротизирующим поражением мелких сосудов, преимущественно почек и легких. ААВ включают в себя 3 нозологические формы – гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) [1, 2].

Гранулематоз с полиангиитом и микроскопический полиангиит

Использование комбинации циклофосфида с высокими дозами ГКС привело к значительному увеличению 5-летней выживаемости больных ААВ – примерно с 20% до 80% [42, 43]. По нашим данным, собранным за последние 40 лет наблюдения пациентов с ГПА (n=242), смертность снизилась с 7,9 до 4,3 на 100 пациенто-лет, при этом клинические проявления васкулита не изменились. Отдельно стоит отметить, что при ретроспективном анализе осложнения ИСТ, как причины смерти, по частоте не уступали поражению легких – 35,1 и 37,8% соответственно, а по данным проспективного наблюдения значительно превышали их – 47,1 и 17,6% соответственно. Поражение почек уже не является ведущей причиной смертности пациентов, так, в ретроспективной когорте частота развития хронического поражения почек составляла 13,5%, а в проспективной – 0% [44]. Основной недостаток циклофосфида – высокая токсичность (формирование геморрагического цистита, рака мочевого пузыря, лимфопролиферативных заболеваний, миелодисплазии, бесплодия), в связи с чем продолжались поиски более безопасных и эффективных режимов терапии ААВ [43, 45, 46]. Так, исследование CYCLOPS показало, что для индукции ремиссии ААВ альтернативой пероральному приему циклофосфида является внутривенное его введение (15 мг/кг каждые 2 нед в течение первых 6 нед, а затем каждые 3 нед), позволяющее уменьшить кумулятивную дозу препарата [47, 48]. Позднее в исследовании CYCAZAREM было установлено, что после достижения ремиссии циклофосфамид может быть заменен на менее токсичный азатиоприн [49]. Соответственно, сегодня индукционную терапию циклофосфамидом и ГКС у больных ГПА и МПА продолжают в течение 3–6 мес, а затем переводят пациентов на длительную поддерживающую терапию азатиоприном и низкими дозами ГКС (не менее 2 лет). Вместо циклофосфида для индук-

ции ремиссии ААВ можно использовать ритуксимаб, эффективность которого у пациентов с ГПА и МПА была установлена в 2 рандомизированных контролируемых исследованиях [50, 51]. В отличие от циклофосфамида, ритуксимаб не ухудшает репродуктивную функцию, поэтому в первую очередь его целесообразно применять у пациентов более молодого возраста. Кроме того, эффективность ритуксимаба выше у пациентов с рецидивом ААВ [52, 53]. В настоящее время ритуксимаб все чаще назначают и для поддерживающей терапии (500 мг каждые 6 мес), так как в исследовании MAINRITSAN он имел определенные преимущества перед азатиоприном по эффективности в профилактике рецидивов васкулита [54]. По данным регистра пациентов с ААВ (n=50), созданного в России, ритуксимаб чаще всего назначался при рефрактерном течении васкулита (34%) и высокой активности заболевания (36%), реже – при непереносимости терапии цитостатиками. При этом у 92% пациентов, наблюдавшихся более 12 мес, сохранялись признаки медикаментозной ремиссии [55, 56]. В нашей клинике на текущий момент наблюдается свыше 100 пациентов, находящихся на терапии ритуксимабом. При этом при проведении индукционной терапии полная ремиссия достигалась через 3 мес у 70% больных, в то время как при терапии ГКС и цитостатиками – 49,2%. В целом частота развития осложнений сопоставима с цитостатиками и равна 46%, в основном за счет развития инфекций [57]. Таким образом, одной из приоритетных задач является дальнейшее повышение безопасности ИСТ с сохранением ее эффективности. Потенциальным решением могут быть схемы, основанные на меньших дозах вводимых препаратов и кратности их использования, что было продемонстрировано в крупном исследовании PEXIVAS (n=704), результаты которого были обсуждены, но на текущий момент не опубликованы, на конгрессе ERA-EDTA в 2018 г. У пациентов с тяжелыми формами МПА и ГПА при уменьшении доз ГКС в сравнении с контролем не было значимых отличий в эффективности, однако частота формирования тяжелых инфекций в течение первого года терапии была значимо ниже. Важно обратить внимание и на то, что PEXIVAS – первая крупная работа, показавшая, что использование плазмообмена у данной группы пациентов не снижало частоту летального исхода и формирования терминальной почечной недостаточности, оцениваемых за длительный период наблюдения (0,8–7 лет).

В настоящее время проводится несколько клинических исследований, в которых уточняются оптимальные режимы ИСТ, предполагающие применение ритуксимаба. Например, в исследовании LoVAS (NCT02198248) оценивается эффективность индукционной терапии ритуксимабом в сочетании с более низкими дозами ГКС (0,5 мг/кг в сутки, что в 2 раза ниже рекомендуемой – 1 мг/кг в сутки) и возможность полной отмены этих препаратов в течение 6 мес. В исследовании TAPIR (NCT01940094) с планируемым набором 60 пациентов изучаются эффекты от уменьшения продолжительности терапии ГКС. В частности, на стадии поддержания ремиссии, когда снижают дозу ГКС, в контрольной группе снижение будет выполнено до полной отмены, в то время как экспериментальная группа будет получать 5 мг ГКС на протяжении еще 6 мес [58]. В открытом многоцентровом исследовании MAINRITSAN-2 (NCT01731561) изучалась эффективность введения ритуксимаба в зависимости от концентрации CD19 лимфоцитов или АНЦА по сравнению со стандартным режимом – 500 мг каждые полгода – у 162 пациентов с ГПА или МПА [59]. Такой подход привел к значительному снижению числа инфузий ГИБП, однако абсолютное число рецидивов в изучаемой группе было выше, хотя и не достигло статистической значимости при сравнении безрецидивной выживаемости. Важно также отметить, что уменьшение числа инфузий ритуксимаба не привело к

уменьшению числа инфекционных осложнений (11,1% vs 19,8%) [59].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании BREVAS (NCT01663623) оценивается эффективность поддерживающей терапии белимумабом в комбинации с азатиоприном у больных ГПА и МПА (в нашей клинике в это исследование были включены около 20 пациентов с ААВ). Белимумаб – это моноклональные антитела к BAFF – фактору, активирующему В-лимфоциты (B cell activating factor) [60], который регулирует созревание В-лимфоцитов, пролонгирует их выживаемость, а также последующую продукцию антител [61, 62]. Белимумаб дополняет действие ритуксимаба, так как истощение В-лимфоцитов под действием последнего сопровождается компенсаторным увеличением секреции BAFF [60].

Перспективным направлением в лечении ААВ считают ингибирование системы комплемента, в частности эффектов C5a, который является мощным провоспалительным медиатором и активирует нейтрофилы через C5aR/CD88 [63]. В нескольких клинических исследованиях (CLASSIC, CLEAR) показана эффективность ингибитора C5a-рецепторов (CCX168) у пациентов с ААВ, при этом во II фазе клинических исследований (CLEAR) отмечалось не только снижение активности васкулита, но и выраженный стероидосберегающий эффект этого препарата [64, 65].

Таким образом, использование ИСТ существенно улучшило прогноз пациентов с ГПА и МПА, при этом основными препаратами остаются цитостатики или ГИБП, в частности ритуксимаб. Оба препарата не уступают друг другу по эффективности при впервые выявленном ГПА или МПА, однако ритуксимаб лишен ряда побочных эффектов (например, развитие бесплодия), что позволяет использовать его у большей когорты пациентов, и более эффективен в отношении рецидивирующих форм. Важным остается вопрос снижения частоты нежелательных явлений ИСТ, и одним из способов его решения является изучение схем с низкими дозами ГКС, которые были продемонстрированы в работах CLEAR и PEXIVAS.

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом

В 2014 г. по инициативе European Respiratory и Society Foundation for the Development of Internal Medicine in Europe были разработаны рекомендации по терапии ЭГПА. Для оценки прогноза и выбора тактики лечения у больных ЭГПА применяют индекс FFS (Five-Factor-Score), который включает в себя 5 основных признаков: возраст старше 65 лет, поражение сердца и желудочно-кишечного тракта (например, инфаркт или желудочно-кишечное кровотечение), концентрация креатинина сыворотки более 150 мкмоль/л и отсутствие поражения ЛОР-органов. Если величина FFS составляет 0, то для индукционной терапии применяют только ГКС (исследование CHUSPAN-1, 2), а при наличии хотя бы одного неблагоприятного прогностического фактора (FFS≥1) – ГКС сочетают с цитостатиком, в частности циклофосфамидом [66]. Стоит отметить, что FFS не учитывает такие тяжелые проявления ААВ, как геморрагический альвеолит или множественный мононеврит, которые могут служить основанием для более «агрессивной» ИСТ [67].

Перспективным направлением является применение ритуксимаба при ЭГПА, хотя в России и в мире данные ограничены и представлены клиническими наблюдениями либо открытыми исследованиями с небольшими выборками. В частности, индукционная и поддерживающая терапия ритуксимабом использована в работе (n=41), объединившей серии наблюдений в 4 медицинских центрах, у пациентов с рецидивирующим и рефрактерным к цитостатикам ЭГПА. Согласно результатам через 12 мес ремиссия достигнута у 49% пациентов, при этом у 39% отмечен частичный ответ, который оценивался как снижение балла

по BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) >50% [68]. Ритуксимаб был использован нами у 6 пациентов с ЭГПА, впоследствии у 4 была констатирована полная ремиссия, в то время как у 2 – частичная [69].

Учитывая ключевую роль эозинофилов в патогенезе ЭГПА, предполагалось, что ГИБП, влияющие на их созревание и функцию, будут эффективны при данном васкулите. Хотя число исследований ограничено, их результаты можно трактовать как неоднозначные, в частности омализумаб – моноклональные антитела к иммуноглобулину (Ig) E – исследовался у 17 пациентов с ЭГПА, при этом за основной критерий эффективности препарата принималось улучшение клинической картины бронхиальной астмы и отсутствие рецидивов синусита, без учета других проявлений системного васкулита (миалгии, артралгии, легочные инфильтраты), в связи с чем сложно однозначно трактовать указанную работу как посвященную полиагитту, а не гиперэозинофильной бронхиальной астме [70]. Важно, что у 7 пациентов описаны такие симптомы, как поражение кожи, миалгии, артралгии и легочные инфильтраты, при этом только у 3 после применения омализумаба отмечалось разрешение указанных симптомов. Стоит также отметить, что у 6 пациентов наблюдалась рефрактерность терапии, и несмотря на улучшение у 11 больных, рецидивы заболевания развивались у 4, чаще всего на фоне снижения дозы ГКС, при этом у 2 пациентов отмечено развитие ретробульбарного неврита зрительного нерва, хотя поражение органа зрения при ЭГПА наблюдается крайне редко [71]. Таким образом, на текущий момент омализумаб нельзя рекомендовать для лечения ЭГПА, по крайней мере АНЦА-положительного. Обладает ли данный препарат положительным эффектом в отношении АНЦА-негативного варианта ЭГПА, покажут будущие исследования [70].

По результатам небольших открытых исследований (MEPOCHUSS, n=10) можно предположить, что меполизумаб (моноклональные антитела к ИЛ-5) обладает большей эффективностью в терапии проявлений как системного васкулита, так и бронхиальной астмы. Крупное двучетное [США (NCT02020889) и Канада, MIRRA] двойное слепое рандомизированное исследование посвящено изучению безопасности и эффективности меполизумаба в режиме введения 300 мг каждые 4 нед в сравнении с плацебо в течение 52 нед при рецидивирующей и рефрактерной форме ЭГПА. В исследование включены 130 пациентов, рандомизированных на группы в соотношении 1:1, на текущий момент завершён набор пациентов, однако данные исследования пока не получены [70]. Таким образом, на текущий момент терапия ЭГПА остается наименее изученной среди всех ААВ, как в отношении применения стандартных для ААВ препаратов (например, ритуксимаба), так и более специфичных ингибиторов IgE и ИЛ-5.

Заключение

Попытки решения проблемы резистентности к комбинации цитостатиков и ГКС привели к созданию новых препаратов для лечения первичных васкулитов, в частности ГИБП, которые по эффективности не только не уступают «старым схемам», но в ряде случаев – превосходят. Однако создание эффективных иммуносупрессивных препаратов неизбежно привело к тому, что осложнения от их применения стали одними из наиболее частых причин гибели пациентов, так, по развитию инфекционных осложнений ГИБП сопоставимы с цитостатиками. При этом критерии для проведения более интенсивной иммуносупрессии ГИБП не всегда определены – указанная проблема особенно характерна для васкулитов, поражающих крупные сосуды, при которых прогрессирование заболевания необходимо оценивать по совокупности лабораторных и инструментальных методов, данные которых могут не коррелировать друг с другом. Тем не менее использование

ингибиторов ФНО-α или блокаторов ИЛ-6 при соблюдении указанного подхода к определению активности васкулита может позволить достичь ремиссии.

Успешный контроль за активностью заболевания является серьезным вопросом и для HCV-ассоциированного васкулита, несмотря на наличие этиотропной терапии. Эффективны ли препараты прямого противовирусного действия в отношении персистенции проявлений васкулита и смогут ли они «вытеснить» стандартную схему терапии ГКС и ритуксимабом – могут ответить дальнейшие исследования.

Для группы ААВ сохраняются актуальными общие вопросы применения новых препаратов и безопасности ИСТ, в связи с чем целый ряд исследований направлен на изучение схем с низкими дозами ГКС или с меньшей продолжительностью их применения. На текущий момент препаратами выбора в терапии ГПА и МПА являются циклофосфамид или ритуксимаб, эффективность которых была показана в крупных рандомизированных исследованиях, по терапии ЭГПА крупные исследования только начинают появляться и касаются не только стандартных схем (терапия ритуксимабом), но и более патогенетически обоснованных – ингибирование IgE и ИЛ-5.

Литература/References

- Jennette J. Overview of the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17 (5): 603–6. DOI: 10.1007/s10157-013-0869-6
- Новиков П.И., Семенова Е.Н., Моисеев С.В. Современная номенклатура системных васкулитов. *Клин. фармакология и терапия*. 2013; 22 (1): 70–4. / Novikov P.I., Semenova E.N., Moiseev S.V. Sovremennaya nomenklatura sistemnykh vaskulitov. *Klin. farmakologiya i terapiya*. 2013; 22 (1): 70–4. [in Russian]
- Мухин Н.А., Розина Т.П., Новиков П.И. и др. Узелковый полиартериит, ассоциированный с вирусом гепатита В (клинический разбор). *Клин. медицина*. 2015; 93 (6): 5–13. / Mukhin N.A., Rozina T.P., Novikov P.I. i dr. Uzelkovyyi poliarteriit, assotsirovannyi s virusom gepatita V (klinicheskii razbor). *Klin. meditsina*. 2015; 93 (6): 5–13. [in Russian]
- Игнатова Т.М., Чернова О.А., Бурневич Э.З., Милованова С.Ю. Успешное лечение HCV-криоглобулинемического васкулита тяжелого течения с помощью CD-20 моноклональных антител и противовирусных препаратов. *Клин. медицина*. 2014; 92 (8): 62–4. / Ignatova T.M., Chernova O.A., Burnevich E.Z., Milovanova S.Yu. Uspeshnoe lechenie HCV-krioglobulinemicheskogo vaskulita tyazhelogo techeniya s pomoshch'yu CD-20 monoklonal'nykh antitel i protivovirusnykh preparatov. *Klin. meditsina*. 2014; 92 (8): 62–4. [in Russian]
- Mukhtyar C, Guillevin L, Cid M et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (3): 318–23. DOI: 10.1136/ard.2008.088351
- Мухин Н.А., Мешков А.Д., Новиков П.И. и др. Гигантоклеточный артериит: клинические проявления и методы ранней диагностики. *Клин. фармакология и терапия*. 2015; 24 (3): 79–85. / Mukhin N.A., Meshkov A.D., Novikov P.I. i dr. Gigantokletochnyi arteriit: klinicheskie proiavleniya i metody rannei diagnostiki. *Klin. farmakologiya i terapiya*. 2015; 24 (3): 79–85. [in Russian]
- Мухин Н.А., Смитиенко И.О., Новиков П.И. и др. Такаясы: трудности диагностики, лечение и исходы в когортном исследовании у 128 больных. *Клин. фармакология и терапия*. 2014; 23 (3): 55–61. / Mukhin N.A., Smitienko I.O., Novikov P.I. i dr. Takaiasu: trudnosti diagnostiki, lechenie i iskhody v kogortnom issledovanii u 128 bol'nykh. *Klin. farmakologiya i terapiya*. 2014; 23 (3): 55–61. [in Russian]
- Kotter I, Henes J, Wagner A et al. Does glucocorticosteroid-resistant large-vessel vasculitis (giant cell arteritis and Takayasu arteritis) exist and how can remission be achieved? A critical review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30 (1; Suppl. 70): 114–29.
- Bienvenu B, Ly K, Lambert M et al. Management of giant cell arteritis: Recommendations of the French Study Group for Large Vessel Vasculitis (GEFA). *La Revue de M decine Interne* 2016; 37 (3): 154–65. DOI: 10.1016/j.revmed.2015.12.015
- Seror R, Baron G, Hachulla E et al. Adalimumab for steroid sparing in patients with giant-cell arteritis: results of a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73 (12): 2074–81. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203586
- Hoffman G, Cid M, Rendt-Zagar K et al. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Int Med* 2007; 146 (9): 621–30.
- Martinez-Taboada V, Rodriguez-Valverde V, Carreño L et al. A double-blind placebo controlled trial of etanercept in patients with giant cell arteritis and corticosteroid side effects. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (5): 625–30.

13. Loricera J, Blanco R, Hernández J et al. Tocilizumab in giant cell arteritis: Multicenter open-label study of 22 patients. *Semin Arthr Rheum* 2015; 44 (6): 717–23. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.12.005
14. Régent A, Redeker S, Deroux A et al. Tocilizumab in Giant Cell Arteritis: A Multicenter Retrospective Study of 34 Patients. *J Rheumatol* 2016; 43 (8): 1547–52. DOI: 10.3899/jrheum.151252
15. Villiger P, Adler S, Kuchen S et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 387 (10031): 1921–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00560-2
16. Сатыбалдыев А.М., Сатыбалдыева М.А., Насонов Е.Л. Тоцилизумаб в лечении ревматической полимиалгии и гигантоклеточного артериита. *Клин. фармакология и терапия*. 2017; 26 (1): 47–53. / Satybaldyev A.M., Satybaldyeva M.A., Nasonov E.L. Tocilizumab v lechenii revmaticheskoi polimialgii i gigantokletchnogo arteriita. *Klin. farmakologiya i terapiya*. 2017; 26 (1): 47–53. [in Russian]
17. Stone J, Tuckwell K, Dimonaco S et al. Efficacy and Safety of Tocilizumab in Patients with Giant Cell Arteritis: Primary and Secondary Outcomes from a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Paper presented at: ACR/ARHP 2016 Annual Meeting. November 13, 2016. Available at: <http://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-tocilizumab-in-patients-with-giant-cell-arteritis-primary-and-secondary-outcomes-from-a-phase-3-randomized-double-blind-placebo-controlled-trial/>. Accessed March 27, 2017.
18. Conway R, O'Neill L, O'Flynn E et al. Ustekinumab for the treatment of refractory giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75 (8): 1578–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209351
19. Hoffman G, Merkel P, Brasington R et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (7): 2296–304. DOI: 10.1002/art.20300
20. Comarmond C, Plaisier E, Dahan K et al. Anti TNF-alpha in refractory Takayasu's arteritis: cases series and review of the literature. *Autoimmunity Rev* 2012; 11 (9): 678–84. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.11.025
21. Новиков П.И., Смитиенко И.О., Моисеев С.В. Эффективность продолжительного лечения ингибиторами фактора некроза опухоли-α при артериите Такаюсу, рефрактерном к стандартной иммуносупрессивной терапии. *Клин. фармакология и терапия*. 2013; 22 (2): 44–8. / Novikov P.I., Smitenko I.O., Moiseev S.V. Effektivnost' prodolzhitel'nogo lecheniya ingibitorami faktora nekroza opukholi-a pri arteriite Takaiasu, refrakternom k standartnoi immunosuppressivnoi terapii. *Klin. farmakologiya i terapiya*. 2013; 22 (2): 44–8. [in Russian]
22. Novikov P, Smitenko I, Moiseev S. Tumor necrosis factor alpha inhibitors in patients with Takayasu's arteritis refractory to standard immunosuppressive treatment: cases series and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2013; 32 (12): 1827–32. DOI: 10.1007/s10067-013-2380-6
23. Loricera J, Blanco R, Hernandez J et al. Tocilizumab in patients with Takayasu arteritis: a retrospective study and literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34 (3; Suppl. 97): 44–53.
24. Park M, Lee S, Park Y, Lee S. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology* 2006; 45 (5): 545–8. DOI: 10.1093/rheumatology/kei266
25. Nishimoto N, Nakahara H, Yoshio-Hoshino N, Mima T. Successful treatment of a patient with Takayasu arteritis using a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (4): 1197–200. DOI: 10.1002/art.23373
26. Mekinian A, Comarmond C, Resche-Rigon M et al. Efficacy of Biological-Targeted Treatments in Takayasu Arteritis: Multicenter, Retrospective Study of 49 Patients. *Circulation* 2015; 132 (18): 1693–700. DOI: 10.1161/circulationaha.114.014321
27. Langford C, Cuthbertson D, Ytterberg S et al. A randomized, double-blind trial of abatacept (CTLA4-ig) for the treatment of Takayasu's arteritis. *Arthritis Rheum* 2017. DOI: 10.1002/art.40037
28. O'Connor T, Carpenter H, Bidari S et al. Role of inflammatory markers in Takayasu arteritis disease monitoring. *BMC Neurology* 2014; 14: 62. DOI: 10.1186/1471-2377-14-62
29. Smitenko I, Atyasova E, Moiseev S, Novikov P. MR Angiography for Evaluation of Vascular Inflammation in Patients with Takayasu's Arteritis. Paper presented at: The 18th International Vasculitis and ANCA Workshop. March 25–28, 2017. Available at: <http://www.anca2017.tokyo/abstracts.html>. Accessed March 27, 2017.
30. Nakagomi D, Jayne D. Outcome assessment in Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55 (7): 1159–71. DOI: 10.1093/rheumatology/kev366
31. Goglin S, Chung S. Current Treatment of Cryoglobulinemic Vasculitis. *Curr Treat Options Rheumatol* 2016; 2 (2): 213–24. DOI: 10.1007/s40674-016-0048-5
32. Ferri C, Greco F, Longombardo G et al. Association between hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia [see comment]. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9 (6): 621–4.
33. Милованова С.Ю., Козловская Л.В., Гордовская Н.Б. Полиморфизм клинических проявлений риглобулинемического васкулита, ассоциированного с хроническим гепатитом С. *Альманах клинической медицины*. 2014; 30: 46–51. DOI: 10.18786/2072-0505-2014-30-46-51 / Milovanova S.Iu., Kozlovskaya L.V., Gordovskaya N.B. Polimorfizm klinicheskikh proiavlenii rioglobulinemicheskogo vaskulita, assotsirovannogo s khronicheskim gepatitom S. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2014; 30: 46–51. DOI: 10.18786/2072-0505-2014-30-46-51 [in Russian]
34. Ignatova T, Chernova O, Novikov P, Moiseev S. HCV-associated cryoglobulinaemic vasculitis: triple/dual antiviral treatment and/or rituximab? *Ann Rheum Dis* 2014; 73 (9): e58. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205997
35. Saadoun D, Thibault V, Si Ahmed S et al. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis: VASCUVALDIC study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75 (10): 1777–82. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208339
36. Ferri C, Giuggioli D, Cazzato M et al. HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: an update on its etiopathogenesis and therapeutic strategies. *Clin Exp Rheum* 2003; 21 (6; Suppl. 32): 78–84.
37. De Vita S, Quartuccio L, Isola M et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012; 64 (3): 843–53. DOI: 10.1002/art.34331
38. Saadoun D, Resche Rigon M, Pol S et al. PegIFNalpha/ribavirin/protease inhibitor combination in severe hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. *J Hepatol* 2015; 62 (1): 24–30. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.015
39. Saadoun D, Thibault V, Si Ahmed S et al. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis: VASCUVALDIC study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75 (10): 1777–82. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208339
40. Bonacci M, Lens S, Londoño M et al. Virologic, Clinical, and Immune Response Outcomes of Patients With Hepatitis C Virus Associated Cryoglobulinemia Treated With Direct-Acting Antivirals. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15 (4): 575–83. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.09.158
41. Saadoun D, Pol S, Ferfar Y et al. Sofosbuvir plus daclatasvir for hepatitis C virus-cryoglobulinemia vasculitis (HCV-CryoVas): VASCUVALDIC 2 Study. *J Hepatol* 2017; 66 (1): 56. doi.org/10.1016/S0168-8278(17)30375-6
42. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (7): 1004–10. DOI: 10.1136/ard.2007.071936
43. Flossmann O, Berden A, de Groot K et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (3): 488–94. DOI: 10.1136/ard.2010.137778
44. Novikov P, Moiseev S, Kuznetsova E et al. Changing patterns of clinical severity and risk of mortality in granulomatosis with polyangiitis over four decades: the Russian experience. *Rheumatol Int* 2015; 35 (5): 891–8. DOI: 10.1007/s00296-014-3154-4
45. Hoffman G, Kerr G, Leavitt R et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Int Med* 1992; 116 (6): 488–98. DOI: 10.7326/0003-4819-116-6-488
46. Faurstou M, Sorensen I, Mellemaer L et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol* 2008; 35 (1): 100–5.
47. de Groot K, Harper L, Jayne D et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150 (10): 670–80. DOI: 10.7326/0003-4819-150-10-200905190-00004
48. Harper L, Morgan M, Walsh M et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (6): 955–60. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200477
49. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K et al. A Randomized Trial of Maintenance Therapy for Vasculitis Associated with Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349 (1): 36–44. DOI: 10.1056/NEJMoa020286
50. Stone J, Merkel PA, Spiera R et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363 (3): 221–32. DOI: 10.1056/NEJMoa090905
51. Jones R, Tervaert J, Hauser T et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363 (3): 211–20. DOI: 10.1056/NEJMoa0909169
52. Yates M, Watts R, Bajema I et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75 (9): 1583–94. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209133
53. Новиков П.И., Зыкова А.С., Смитиенко И.О., Моисеев С.В. Лечение АНЦА-ассоциированных васкулитов: рекомендации EULAR/ERA-EDTA 2016 года. *Клин. фармакология и терапия*. 2017; 26 (1): 80–7. / Novikov P.I., Zykova A.S., Smitenko I.O., Moiseev S.V. Lechenie ANTsA-assotsirovannykh vaskulitov: rekomendatsii EULAR/ERA-EDTA 2016 goda. *Klin. farmakologiya i terapiya*. 2017; 26 (1): 80–7. [in Russian]
54. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A et al. Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2014; 371 (19): 1771–80. DOI: 10.1056/NEJMoa1404231
55. Бекетова Т.В., Александрова Е.Н., Новоселова Т.М. и др. Российский опыт применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (Ритуксимаб) при системных васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антите-

- лами (предварительные результаты российского регистра НОРМА). Научно-практическая ревматология. 2014; 52 (2): 147–58. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-147-158 / Beketova T.V., Aleksandrova E.N., Novoselova T.M. i dr. Rossiiskii opyt primeneniia monoklonal'nykh antitel k V-limfotsitam (Rituximab) pri sistemnykh vaskulitakh, assotsirovannykh s antineitrofil'nymi tsitoplazmaticheskimi antitelami (predvaritel'nye rezul'taty rossiiskogo registra NORMA). Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2014; 52 (2): 147–58. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-147-158 [in Russian]
56. Ананьева Л.П., Соловьев С.К., Бекетова Т.В. и др. Анти-В-клеточная терапия при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: эффективность и переносимость у 229 больных. Научно-практическая ревматология. 2014; 52 (5): 495–506. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-495-506 / Anan'eva L.P., Solov'ev S.K., Beketova T.V. i dr. Anti-V-kletochnaia terapiia pri immunovospalitel'nykh revmaticheskikh zabolevaniakh: effektivnost' i perenosimost' u 229 bo'lnykh. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2014; 52 (5): 495–506. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-495-506 [in Russian]
 57. Novikov P, Moiseev S, Shevtsova T, Smitienko I. Short-term Efficacy and Safety of Biosimilar Rituximab in Patients with Systemic Vasculitides. Paper presented at: The 18th International Vasculitis and ANCA Workshop. March 25–28, 2017. Available at: <http://www.anca2017.tokyo/abstracts.html>. Accessed March 27, 2017
 58. Walsh M, Merkel P, Peh C et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013; 14: 3. DOI: 10.1186/1745-6215-14-73
 59. Charles P, Terrier B, Perrodeau E et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis* 2018; 77 (8): 1143–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212878
 60. Lenert A, Lenert P. Current and emerging treatment options for ANCA-associated vasculitis: potential role of belimumab and other BAFF/APRIL targeting agents. *Drug Design Development Ther* 2015; 9: 333–47. DOI: 10.2147/DDDT.S67264
 61. Mackay F, Schneider P, Rennert P, Browning J. BAFF and APRIL: a tutorial on B cell survival. *Ann Rev Immunol* 2003; 21: 231–64. DOI: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.141152
 62. Schiemann B, Gommerman J, Vora K et al. An essential role for BAFF in the normal development of B cells through a BCMA-independent pathway. *Science* 2001; 293 (5537): 2111–4. DOI: 10.1126/science.1061964
 63. Bamberg C, Mackay C, Lee H et al. The C5a receptor (C5aR) C5L2 is a modulator of C5aR-mediated signal transduction. *J Biol Chem* 2010; 285 (10): 7633–44. DOI: 10.1074/jbc.M109.092106
 64. Jayne D, Bruchfeld A, Harper L et al. MO039 Successful steroid replacement in ANCA-associated vasculitis with C5A receptor inhibitor CCX168 in phase 2 randomised (CLEAR). *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31 (Suppl. 1): 45. DOI: 10.1093/ndt/gfw137.01
 65. Merkel PA, Niles J, Jimenez R et al. A Randomized Clinical Trial of CCX168, an Orally Administered C5aR Inhibitor for Treatment of Patients with ANCA-Associated Vasculitis [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68 (Suppl. 10). Paper presented at: 2016 ACR/ARHR Annual Meeting. November 13, 2016. Available at: <http://acrabstracts.org/abstract/a-randomized-clinical-trial-of-ccx168-an-orally-administered-c5ar-inhibitor-for-treatment-of-patients-with-anca-associated-vasculitis/>. Accessed March 27, 2017.
 66. Puéchal X, Pagnoux C, Baron G et al. Prevent relapses in patients with systemic necrotizing vasculitides without poor-prognosis factors? A multicenter, double-blind randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2016; 75 (Suppl. 2): 77. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.6204
 67. Moiseev S, Novikov P. Five Factor Score in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss; EGPA): to use or not to use? *Ann Rheum Dis* 2014; 73 (3)e. 12. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204809
 68. Mohammad A, Hot A, Arndt F et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss). *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 396–401. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206095
 69. Novikov P, Moiseev S, Smitienko I, Zagvozdina E. Rituximab as induction therapy in relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A report of 6 cases. *Joint, bone, spine* 2016; 83 (1): 81–4. DOI: 10.1016/j.jbspin.2015.04.016
 70. Novikov P, Moiseev S. Biologic therapy for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: comment on the article by Jachiet et al. *Arthritis Rheumatol* 2016. DOI: 10.1002/art.40015
 71. Jachiet M, Samson M, Cottin V et al. Anti-IgE Monoclonal Antibody (Omalizumab) in Refractory and Relapsing Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss): Data on Seventeen Patients. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68 (9): 2274–82. DOI: 10.1002/art.39663

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зыкова Анастасия Сергеевна – аспирант каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В.Ломоносова». E-mail: ansezy@gmail.com

Щеголева Елена Маратовна – врач-ревматолог ревматологического отделения Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Буланов Николай Михайлович – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Новиков Павел Игоревич – канд. мед. наук, зав. ревматологическим отделением Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Моисеев Сергей Валентинович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», проф. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В.Ломоносова»

Стратегия лечения болезни Фабри

С.В.Моисеев^{✉1}, Е.А.Каровайкина¹, Н.М.Буланов¹, А.С.Моисеев^{1,2}, В.В.Фомин¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова». 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1

[✉]clinpharm@mtu-net.ru

Болезнь Фабри – это орфанное заболевание, сцепленное с X-хромосомой, которое характеризуется поражением различных органов, в том числе почек, сердца, центральной и периферической нервной системы, кожи, органа зрения и др. Учитывая системность заболевания, необходимо проводить лечение сопутствующих нарушений. Однако проявления болезни Фабри часто отличаются у разных пациентов, поэтому терапевтические цели должны быть индивидуальными. Необходимо регулярно переоценивать цели лечения с учетом изменяющихся представлений о течении заболевания. В статье рассматриваются практические рекомендации по лечению болезни Фабри.

Ключевые слова: болезнь Фабри, цели лечения, ферментозаместительная терапия, лечение заболевания.

Для цитирования: Моисеев С.В., Каровайкина Е.А., Буланов Н.М. и др. Стратегия лечения болезни Фабри. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 94–98. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000001

Journal Article

Fabry disease treatment strategy

S.V.Moiseev^{✉1}, E.A.Karovaikina¹, N.M.Bulanov¹, A.S.Moiseev^{1,2}, V.V.Fomin¹

¹I.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;

²M.V.Lomonosov Moscow State University. 119991, Russian Federation, Moscow, Leninskie gory, d. 1

[✉]clinpharm@mtu-net.ru

Abstract

Fabry disease is a rare X-linked inherited disorder involving kidneys, heart, central and peripheral nervous system, skin, eyes and other organs. As Fabry disease causes tissue damage in a number of organ systems, patients with Fabry disease often also receive adjunctive therapies for complications. However, manifestations of Fabry disease often vary in different patients; therefore, therapeutic goals need to be individualized. Furthermore, as our understanding of Fabry disease improves, it is important to regularly reevaluate the therapeutic goals. The authors present practical guidelines on treatment of Fabry disease and individual therapeutic goals.

Key words: Fabry disease, therapeutic goal, enzyme replacement therapy, disease management.

For citation: Moiseev S.V., Karovaikina E.A., Bulanov N.M. et al. Fabry disease treatment strategy. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 94–98. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000001

Болезнь Фабри (БФ) – это наследственная сцепленная с X-хромосомой болезнь накопления, которая характеризуется нарушением обмена гликофинголипидов вследствие снижения или полного отсутствия активности фермента α -галактозидазы А. В основе патогенеза лежит нарушение обмена нейтральных гликофинголипидов, преимущественно глоботриозилцерамида, в результате чего происходит их накопление в лизосомах различных тканей и органов [1]. Процесс отложения гликофинголипидов начинается еще во внутриутробном периоде [2, 3], однако первые клинические проявления БФ, такие как нейропатическая боль, ангиоцератомы, вихревидная кератопатия, желудочно-кишечные нарушения, регистрируются на первом десятилетии жизни [4]. В возрасте 20–40 лет присоединяются поздние симптомы, связанные с поражением внутренних органов, в том числе почек (протеинурия и прогрессирующее снижение функции), центральной нервной системы (инсульт и мелкоочаговые изменения при магнитно-резонансной томографии – МРТ) и сердца (гипертрофия миокарда и участки фиброза) [5].

В 2013–2018 гг. в клинике им. Е.М.Тареева были обследованы 95 взрослых пациентов с БФ (табл. 1). Медиана срока от первых симптомов до установления диагноза составила 18 (9; 27) лет, а диапазон варьировался от 0 до 51 года, причем у большинства пациентов диагноз не был заподозрен врачами, несмотря на наличие классических проявлений БФ. Важность своевременной диагностики определяется возможностью ферментозаместительной терапии (ФЗТ) рекомбинантными препаратами α -галактозидазы А, которая проводится с 2001 г. [7–9]. С этой целью используют

агалсидазу α (Пеплагал, Shire) в дозе 0,2 мг/кг и агалсидазу β (Фабразим, Sanofi Genzyme) в дозе 1,0 мг/кг, которые вводят внутривенно каждые 2 нед [8]. Данные препараты производят с применением различных генно-инженерных технологий, что обуславливает разные режимы дозирования двух препаратов. Агалсидаза α производится на линии клеток человека, а агалсидазу β получают с использованием культуры клеток яичника китайского хомячка [9, 10]. С 2016 г. в Европейском союзе для лечения БФ одобрен пероральный препарат мигаластат, который стабилизирует структуру α -галактозидазы А при определенных мутациях гена GLA [11–13].

Учитывая системный характер поражения при БФ, необходимо проводить коррекцию сопутствующих нарушений. Кроме того, проявления БФ часто отличаются у разных пациентов; поэтому терапевтические цели должны быть индивидуальными.

Нейропатическая боль

Нейропатическая боль – наиболее частое и одно из ранних проявлений БФ, которое в значительной мере определяет качество жизни пациентов [14, 15]. Поражение периферической нервной системы наблюдалось у 80% обследованных нами пациентов (см. табл. 1). Описано несколько типов боли: акропарестезии, постоянное жжение в ладонях и стопах и болевые приступы, возникающие в конечностях при лихорадке, физической нагрузке, стрессе и быстрых изменениях температуры окружающей среды [16]. Патогенез нейропатической боли обусловлен накоплением сфинголипидов в ганглиях дорсальных корешков спинного

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с БФ

Показатели	Все (n=95)	Мужчины (n=64)	Женщины (n=31)	p
Возраст, лет	39 (31; 49)	39 (32; 47)	39 (30; 54)	0,44
Возраст дебюта БФ, лет	12,5 (7; 20)	11 (7; 17)	17 (10; 35)	0,031
Классические проявления, n (%)	86 (90,5)	57 (89,1)	29 (93,5)	0,39
Нейропатическая боль	76 (80,0)	51 (79,7)	25 (80,6)	0,57
Ангиокератомы	42 (44,2)	37 (57,8)	5 (16,1)	0,0001
Вихревидная кератопатия	46/75 (61,3)	25/46 (54,3)	21/29 (72,4)	0,093
Гипогидроз/ангидроз	51 (53,7)	41 (64,1)	10 (32,3)	0,0034
Поражение почек, n (%)	83 (87,4)	60 (93,6)	23 (74,2)	0,011
Поражение головного мозга, n (%)				
Очаги в белом веществе на МРТ	46/82 (56,1)	31/54 (57,4)	15/28 (53,6)	0,46
Инсульт	16 (16,8)	13 (20,3)	3 (9,7)	0,16
Поражение сердца, n (%)				
Гипертрофия миокарда	55 (57,9)	43 (67,2)	12 (38,7)	0,008
Очаги фиброза на МРТ	18/73 (24,7)	13/46 (28,3)	5/27 (18,5)	0,26
Лечение ФЗТ, n (%)	22 (23,2)	18 (28,1)	4 (12,9)	0,14
Агальсидоз α	12 (12,6)	9 (14,1)	3 (9,7)	0,4
Агальсидоз β	10 (10,5)	9 (14,1)	1 (3,2)	0,1
Длительность лечения ФЗТ, месяцы	28,5 (12,5; 55)	39 (22,5; 57,5)	12,5 (10,5; 16)	0,038
Индекс MSSI, n (%)				
<20	32/80 (40,0)	17/55 (30,9)	15/25 (60,0)	0,014
20–40	35/80 (43,8)	26/55 (47,3)	9/25 (36,0)	0,24
>40	13/80 (16,2)	12/55 (21,8)	1/25 (4,0)	0,039

Таблица 2. Цели лечения нейропатической боли [8]

Клинические проявления	Цель лечения
Периферическая сенсорная нейропатия • Легкая степень • Тяжелая степень	• Уменьшить интенсивность и частоту болевых приступов • Уменьшить интенсивность боли
Боль, провоцируемая внешними факторами	• Избегать провоцирующих факторов • Уменьшить интенсивность боли

мозга, а также уменьшением плотности мелких миелинизированных Ад-волокон и немиелинизированных С-волокон [17, 18].

Европейский комитет экспертов предложил индивидуальный подход к лечению боли у пациентов с БФ (табл. 2). Цель лечения определяется степенью выраженности боли на момент начала терапии. Для объективизации тяжести болевого синдрома необходимо регулярно производить его оценку с использованием специальных опросников [19]. При наличии у пациента постоянных акропарестезий цель лечения будет зависеть от степени выраженности нейропатической боли. При легкой степени оптимальной целью может быть полное купирование боли, в то время как при выраженном болевом синдроме реальной задачей будет уменьшение интенсивности и частоты болевых приступов. При наличии эпизодической боли, провоцируемой внешними факторами, пациенту рекомендовано в первую очередь изменить образ жизни, а при недостаточной эффективности – медикаментозный контроль [20]. Длительная ФЗТ сопровождается улучшением потоотделения. Этот эффект имеет важное значение, так как гипогидроз/ангидроз ухудшает переносимость изменений температуры окружающей среды, которые являются одним из основных факторов, вызывающих приступы боли. В некоторых исследованиях показана эффективность ФЗТ в лечении нейропатической боли [6, 15]. Тем не менее пациенты с хрониче-

ской болью нередко нуждаются в приеме симптоматических препаратов. Средствами первой линии в лечении нейропатической боли считают карбамазепин, трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, прегабалин и габапентин. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов не рекомендуется из-за низкой эффективности и неблагоприятного действия на функцию почек [21].

Y.Schuller и соавт. в систематизированном обзоре литературы обобщили опыт применения разных симптоматических средств у 55 пациентов с БФ и нейропатической болью [22]. Наиболее эффективным препаратом оказался карбамазепин, который уменьшал или купировал боль у 22 (88%) из 25 пациентов (полный эффект – у 5, частичный – 17). Лечение фенитоином привело к полному купированию или частичному уменьшению боли у 13 (68%) из 19 пациентов, а у 8 больных отмечалось значительное уменьшение частоты приступов боли. При применении габапентина акропарестезии уменьшились у 6 из 7 пациентов. Учитывая ограниченный опыт изучения противосудорожных препаратов и антидепрессантов, тактику лечения акропарестезий при БФ следует определять индивидуально с учетом общих рекомендаций по лечению нейропатической боли. Могут быть использованы карбамазепин (200–800 мг/сут), габапентин (100–2400 мг/сут) и фенитоин (300 мг/сут), а также прегабалин (75–300 мг/сут), трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин, венлафаксин) [23].

Поражение сердца

Поражение сердца при БФ выявляется клинически к четвертому десятилетию жизни [24]. Наиболее частое проявление поражения сердца при данном заболевании – гипертрофия миокарда левого желудочка [25]. Другими признаками вовлечения сердца могут быть миокардиальный фиброз, поражение проводящей системы и клапанного аппарата сердца [26, 27]. В основе патогенеза лежит не толь-

Таблица 3. Терапевтические цели при поражении сердца [8]	
Клинические проявления	Цель лечения
<i>Гипертрофия миокарда</i>	
• Нет • Есть	• Предотвратить развитие гипертрофии • Предотвратить прогрессирование и развитие осложнений, стабилизировать массу миокарда
<i>Фиброз миокарда</i>	
• Нет • Есть	• Предотвратить развитие фиброза • Стабилизировать и предотвратить прогрессирование
Сердечная недостаточность	• Увеличить толерантность к физическим нагрузкам • Предотвратить смертность
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний	• Модификация образа жизни • Нормализация артериального давления
Фибрилляция предсердий	• Восстановление синусового ритма или контроль частоты сердечных сокращений • Предотвратить инсульт (прием пероральных антикоагулянтов)
Желудочковые аритмии	• Предотвратить внезапную сердечную смерть (имплантация кардиовертера-дефибриллятора)
Брадикардия	• Предотвратить внезапную сердечную смерть (имплантация электрокардиостимулятора)

ко накопление гликофинголипидов в кардиомиоцитах и проводящей системе сердца, но и индуцируемое ими ремоделирование миокарда левого желудочка с развитием гипертрофии и заместительного фиброза [18, 28].

Цель лечения поражения сердца при БФ – предотвратить развитие гипертрофии миокарда левого желудочка, а при ее наличии – стабилизировать массу миокарда (табл. 3). Эффективность ФЗТ в профилактике кардиомиопатии установлена во многих проспективных исследованиях. В результате лечения препаратами рекомбинантной α -галактозидазы А можно достигнуть стабилизации или уменьшения массы миокарда левого желудочка, а также уменьшения тяжести сердечной недостаточности по крайней мере на один функциональный класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации [29–31]. Однако лечение следует начинать до развития необратимого поражения миокарда, так как в этом случае можно ожидать более значительного регресса гипертрофии левого желудочка и улучшения его функции. Для точной оценки массы миокарда рекомендовано выполнять МРТ сердца с контрастированием гадолинием. Кроме того, при использовании данного метода можно определить наличие миокардиального фиброза, являющегося неблагоприятным прогностическим фактором. По данным МРТ мы выявили гипертрофию миокарда у 55 (57,9%), а очаги фиброза – у 18 (24,7%) взрослых пациентов с этим заболеванием (см. табл. 1). В разных исследованиях было показано, что ФЗТ не оказывает влияния на фиброзные изменения миокарда [32], поэтому целью лечения при наличии участков фиброза является предотвратить его дальнейшее прогрессирование. Кроме ФЗТ необходим контроль общих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Объективных данных об эффективности ФЗТ в отношении нарушений сердечного ритма при БФ на настоящий момент не получено, поэтому вести таких пациентов необходимо совместно с кардиологами (см. табл. 2). Не рекомендуется применение амиодарона из-за его возможного взаимодействия с α -галактозидазой А.

Поражение почек

Поражение почек при БФ является одним из наиболее частых проявлений, определяющих прогноз пациентов (см. табл. 1) [33]. Первые симптомы – альбуминурия и гиперфилтрация, которые отмечаются в возрасте 20–30 лет [5]. Сфинголипиды накапливаются во всех структурах нефрона, вследствие чего развиваются гиалиноз артерий, склероз клубочков и интерстициальный фиброз [34]. Нефропатия Фабри неизбежно приводит к преждевременной инвалидизации пациентов, поскольку прогрессирование хронической болезни почек (ХБП) до терминальной стадии происходит к началу пятого десятилетия жизни [35, 36]. Своевременное начало ФЗТ способствует замедлению

темпов снижения функции почек. Лечение наиболее эффективно на ранних стадиях заболевания, когда еще отсутствуют протеинурия и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [37, 38]. Стабилизацией функции почек можно считать снижение СКФ на 1–3 мл/мин/1,73 м² в год [39]. Снижение СКФ более чем на 3 мл/мин/1,73 м² в год должно расцениваться как прогрессирование ХБП. В этом случае цель лечения – замедлить темп снижения СКФ до оптимального уровня (1–3 мл/мин/1,73 м²). При быстром снижении СКФ (>5 мл/мин/1,73 м²) целью является замедление времени наступления терминальной стадии почечной недостаточности (табл. 4).

ФЗТ должна сочетаться с нефропротекцией. Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы дополнительно снижают протеинурию и замедляют ухудшение почечной функции [40]. Если у пациента с БФ развивается терминальная стадия хронической почечной недостаточности (ХПН), то методом выбора почечной заместительной терапии считают трансплантацию почек. По данным T.Shah и соавт., 5-летняя выживаемость почечного трансплантата у 197 (74%) пациентов с БФ была выше, чем у пациентов с нефропатиями другого происхождения (69%), но сопоставимой с таковой в когорте больных, подобранных по возрасту [41]. Пятилетняя выживаемость пациентов с БФ после трансплантации почек составила 81% и была сходной с выживаемостью больных с другими нефропатиями, но ниже, чем у пациентов, подобранных по возрасту (90%). По мнению экспертов, терминальная ХПН (даже если не планируется трансплантация почки) не является основанием для отказа от ФЗТ, учитывая ее благоприятное влияние на другие проявления БФ, например нейропатическую боль или гипертрофию миокарда [42]. Тем не менее решение о назначении ФЗТ следует принимать индивидуально с учетом тяжести поражения других органов, а также желания пациента.

Поражение центральной нервной системы

К цереброваскулярным проявлениям БФ относятся транзиторная ишемическая атака, инсульт и изменения, выявляемые по данным МРТ головного мозга. Накопление глобултриаозилцерамида происходит в эндотелии мелких сосудов головного мозга, что ведет к микроангиопатии и увеличивает риск развития инсульта, чаще по ишемическому типу [43]. Среди пациентов с БФ распространенность острого нарушения мозгового кровообращения выше, а возраст на момент первого инсульта ниже чем в общей популяции. В нашей когорте инсульт перенесли 16 из 95 пациентов (см. табл. 1). В настоящее время мы наблюдаем двух сестер в возрасте 28 и 25 лет, которые перенесли нарушение мозгового кровообращения в возрасте 19 и 23 лет соответственно. У обеих женщин другие про-

Таблица 4. Цели лечения нефропатии Фабри [8]	
Клинические проявления	Цель лечения
ХБП, стадия	
I	Поддерживать СКФ на уровне, соответствующем возрасту
II	Предотвратить прогрессирование ХБП и стабилизировать функцию почек
IIIА–IIIБ	Предотвратить прогрессирование ХБП и замедлить наступление терминальной ХПН
IV	Замедлить наступление терминальной ХПН
Терминальная ХПН	• Заместительная почечная терапия • Продолжать ФЗТ для замедления прогрессирования поражения сердца и головного мозга
Альбуминурия	• Удерживать на максимально низком уровне
<300 мг/сут	• Нормализовать или стабилизировать
>300 мг/сут	• Снижать <300 мг/сут

явления БФ до инсульта отсутствовали, а диагноз был установлен в результате семейного скрининга.

Эффективность ФЗТ в профилактике инсульта у пациентов с БФ не доказана. Установить ее сложно, так как для этого необходимы крупные и длительные плацебо-контролируемые исследования. Развитие инсульта на фоне ФЗТ не исключает благоприятный эффект лечения, так как применение рекомбинантных препаратов α -галактозидазы А, особенно начатое на поздних этапах развития болезни, не всегда позволяет остановить ее естественное прогрессирование, однако может его замедлить. В ряде исследований описано уменьшение под влиянием ФЗТ выраженности мелкоочаговых изменений головного мозга по данным МРТ [44]. У всех пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, необходимо проводить вторичную профилактику – применение антиагрегантов и статинов, а также эффективно контролировать артериальное давление. Целесообразность назначения ацетилсалициловой кислоты для первичной профилактики нарушений мозгового кровообращения у пациентов с признаками поражения белого вещества головного мозга по данным МРТ не доказана. Первичная профилактика может быть обоснованной при наличии других факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, таких как пожилой возраст, артериальная гипертензия, дислипидемия и др. Целью лечения на ранней стадии БФ является уменьшение риска развития осложнений со стороны центральной нервной системы, а при наличии в анамнезе острого нарушения кровообращения – предотвращение возникновения повторных сердечно-сосудистых событий (табл. 5).

Другие проявления БФ

К частым ранним проявлениям БФ относятся желудочно-кишечные расстройства, в том числе боль в животе, диарея, запоры, тошнота и рвота. Возможной причиной диспептических нарушений считают отложение гликофосфолипидов в вегетативных ганглиях кишечника и мезентериальных сосудов [45]. Другим характерным проявлением БФ является поражение кожи – ангиокератомы, расположенные преимущественно в околупупочной и паховых зонах. Часто отмечается помутнение роговицы (cornea verticillata), которое может быть выявлено с помощью щелевой лампы. При БФ могут наблюдаться изменения со стороны органа слуха и вестибулярного аппарата, такие как шум в ушах или головокружение. ФЗТ замедляет прогрессирующее снижение слуха, однако не улучшает его. Внезапная потеря слуха не восстанавливается под влиянием ФЗТ. В данном случае для улучшения качества жизни пациента необходимо использовать слуховой аппарат [46]. Реже наблюдаются изменения со стороны системы дыха-

Таблица 5. Терапевтические цели при поражении головного мозга [8]	
Клинические проявления	Цель лечения
Транзиторная ишемическая атака/инсульт	
• Не было	• Предотвратить и замедлить время наступления события
• Было	• Предотвратить повторные события
Изменения на МРТ	• Предотвратить развитие • Замедлить прогрессирование

ния (одышка, кашель, признаки обструкции дыхательных путей), снижение минеральной плотности костной ткани, депрессия. Данные о влиянии ФЗТ на другие проявления БФ ограничены.

Заключение

В результате ФЗТ у пациентов с БФ можно добиться замедления ухудшения функции почек, регресса гипертрофии миокарда, уменьшения нейропатической боли, улучшения слуха и потоотделения. Результаты лечения в значительной степени зависят от возраста, в котором назначена ФЗТ. Более ранняя терапия, начатая до развития необратимого поражения внутренних органов, позволяет добиться большего эффекта. Цель лечения пациентов с БФ заключается не только в замедлении прогрессирования основного заболевания, но и в уменьшении влияния сопутствующей патологии на общее состояние пациента. Тактику симптоматической терапии БФ определяют, исходя из особенностей клинической картины заболевания у конкретного больного.

Литература/References

- Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. Lancet 2008; 372 (9647): 1427–35.
- Popli S, Leehey DJ, Molnar ZV et al. Demonstration of Fabry's disease deposits in placenta. Am J Obstet Gynecol 1990; 162 (2): 464–5.
- Vedder AC, Strijland A, vd Bergh Weerman MA et al. Manifestations of Fabry disease in placental tissue. J Inherit Metab Dis 2006; 29 (1): 106–11.
- Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M et al. Characterization of Fabry Disease in 352 Pediatric Patients in the Fabry Registry. Pediatr Res 2008; 64 (5): 550–5.
- Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR et al. Fabry disease: Baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. J Inherit Metab Dis 2007; 30 (2): 184–92.
- Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285 (21): 2743–9.
- Eng CM, Guffon N, Wilcox RW et al. Safety and efficacy of recombinant human α -galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. N Engl J Med 2001; 345 (1): 9–16.
- Wanner C, Arad M, Baron R et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. Mol Genet Metab 2018; 124 (3): 189–203.
- Beck M. Agalsidase alfa – a preparation for enzyme replacement therapy in Anderson–Fabry disease. Expert Opin Investig Drugs 2002; 11 (6): 851–8.
- Keating GM, Simpson D. Agalsidase beta: A review of its use in the management of Fabry disease. Drugs 2007; 67 (3): 435–55.
- Germain DP, Hughes DA, Nicholls K et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. N Engl J Med 2016; 375 (6): 545–55.
- Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. J Med Genet 2017; 54 (4): 288–96.
- Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. Mol Genet Metab 2018; 123: 416–27.
- Gibas AL, Klatt R, Johnson J et al. A survey of the pain experienced by males and females with Fabry disease. Pain Res Manag 2006; 11 (3): 185–92.
- Hoffmann B, Beck M, Sunder-Plassmann G et al. Nature and prevalence of pain in Fabry disease and its response to enzyme replacement therapy – A retrospective analysis from the Fabry outcome survey. Clin J Pain 2007; 23 (6): 535–42.
- Üçeyler N, Ganendiran S, Kramer D et al. Characterization of pain in Fabry disease. Clin J Pain 2014; 30 (10): 915–20.
- Schiffmann R. Neuropathy and Fabry disease: pathogenesis and enzyme replacement therapy. Acta Neurol Belg 2006; 106 (2): 61–5.

18. Biegstraaten M, Hollak CEM, Bakkers M et al. Small fiber neuropathy in Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2012; 106 (2): 135–41.
19. Üçeyler N, Magg B, Thomas P et al. A comprehensive Fabry-related pain questionnaire for adult patients. *Pain* 2014; 155 (11): 2301–5.
20. Burlina AP, Sims KB, Politei JM et al. Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: The report of an expert panel. *BMC Neurol* 2011; 11 (1): 61.
21. National Institute for Health and Care Excellence. Neuropathic pain – pharmacological management. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. NICE clinical guideline. 2013; p. 173.
22. Schuller Y, Linthorst GE, Hollak CEM et al. Pain management strategies for neuropathic pain in Fabry disease – a systematic review. *BMC Neurol* 2016; 16 (1): 25.
23. Моисеев С.В., Новиков П.И., Фомин В.В. Лечение болезни Фабри. *Клин. фармакология и терапия*. 2016; 25 (4): 63–70. / Moiseev S.V., Novikov P.I., Fomin V.V. Lechenie bolezni Fabri. *Klin. farmakologiya i terapiia*. 2016; 25 (4): 63–70. [in Russian]
24. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: Results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J* 2007; 28 (10): 1228–35.
25. Kampmann C, Linhart A, Baehner F et al. Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008; 130 (3): 367–73.
26. Shah JS, Hughes DA, Sachdev B et al. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Dabry disease. *Am J Cardiol* 2005; 96 (6): 842–6.
27. Weidemann F, Strotmann JM, Niemann M et al. Heart Valve Involvement in Fabry Cardiomyopathy. *Ultrasound Med Biol* 2009; 35 (5): 730–5.
28. Seydelmann N, Wanner C, Störk S et al. Fabry disease and the heart. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29 (2): 195–204.
29. Hughes DA, Elliot PM, Shah J et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: A randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart* 2008; 94 (2): 153–8.
30. Imbriaco M, Pisani A, Spinelli L et al. Effects of enzyme-replacement therapy in patients with Anderson-Fabry disease: A prospective longterm cardiac magnetic resonance imaging study. *Heart* 2009; 95 (13): 1103–7.
31. Kampmann C, Perrin A, Beck M. Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10 (1): 21–7.
32. Weidemann F, Niemann M, Störk S et al. Long-term outcome of enzyme-replacement therapy in advanced Fabry disease: Evidence for disease progression towards serious complications. *J Intern Med* 2013; 274 (4): 331–41.
33. Каровайкина Е.А., Моисеев С.В., Буланов Н.М. и др. Распространенность и основные проявления поражения почек у пациентов с болезнью Фабри. *Клин. фармакология и терапия*. 2018; 27 (4): 46–52. / Karovaikina E.A., Moiseev S.V., Bulanov N.M. i dr. Rasprostranennost' i osnovnye proiavleniia porazheniia pochek u patsientov s bolezni'u Fabri. *Klin. farmakologiya i terapiia*. 2018; 27 (4): 46–52. [in Russian]
34. Fogo AB, Bostad L, Svarstad E et al. Scoring system for renal pathology in Fabry disease: Report of the International Study Group of Fabry Nephropathy (ISGFN). *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 (7): 2168–77.
35. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001; 38 (11): 750–60.
36. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M et al. Fabry disease: Progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (7): 2102–11.
37. Warnock DG, Ortiz A, Mauer M et al. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: Role of proteinuria and timing of treatment initiation. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27 (3): 1042–9.
38. Arends M, Biegstraaten M, Hughes DA et al. Retrospective study of long-term outcomes of enzyme replacement therapy in Fabry disease: Analysis of prognostic factors. *PLoS One* 2017; 12 (8): e0182379.
39. Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A et al. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with fabry disease: Natural history data from the Fabry Registry. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 (12): 2220–8.
40. Warnock DG, Thomas CP, Vujkovic B et al. Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: Factors associated with preserved kidney function during agalsidase-beta therapy. *J Med Genet* 2015; 52 (12): 860–6.
41. Shah T, Gill J, Malhotra N et al. Kidney transplant outcomes in patients with Fabry disease. *Transplantation* 2009; 87 (2): 280–5.
42. Talbot AS, Lewis NT, Nicholls KM. Cardiovascular outcomes in Fabry disease are linked to severity of chronic kidney disease. *Heart* 2015; 101 (4): 287–93.
43. Sims K, Politei J, Banikazemi M et al. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: Natural history data from the Fabry registry. *Stroke* 2009; 40 (3): 788–94.
44. Fellgiebel A, Gartenschläger M, Wildberger K et al. Enzyme replacement therapy stabilized white matter lesion progression in Fabry disease. *Cerebrovasc Dis* 2014; 38 (6): 448–56.
45. Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A et al. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5 (12): 1447–53.
46. Sunjtens EB, Smid BE, Biegstraaten M et al. Hearing loss in adult patients with Fabry disease treated with enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2015; 38 (2): 351–8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Моисеев Сергей Валентинович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», проф. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В.Ломоносова». E-mail: clinpharm@mtu-net.ru

Каровайкина Екатерина Александровна – мл. науч. сотр. НИО здоровьесберегающих технологий НТПБ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: karovaikinaea@gmail.com

Буланов Николай Михайлович – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: nmbulanov@gmail.com

Моисеев Алексей Сергеевич – ординатор каф. внутренних болезней фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В.Ломоносова». E-mail: moiseev7alexey@gmail.com

Фомин Виктор Викторович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по клинической работе и ДПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Нарушение проницаемости слизистой оболочки как фактор патогенеза функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта: обоснование и возможности коррекции

С.С.Вялов✉

Клиника GMS. 121099, Россия, Москва, 1-й Николощеповский пер., д. 6, стр. 1

✉svialov@mail.ru

В статье приводится обзор современных представлений о строении слизисто-эпителиального барьера и его проницаемости. Обсуждается взаимосвязь нарушений функции желудочно-кишечного тракта и нарушения структуры плотных контактов. Анализируются диагностические возможности исследования проницаемости и барьерной функции эпителия в реальной практике и клинических исследованиях. Описан вклад нарушений проницаемости в патогенез различных функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: проницаемость, эпителий, барьерная функция, плотные контакты, ребамилипид.

Для цитирования: Вялов С.С. Нарушение проницаемости слизистой оболочки как фактор патогенеза функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта: обоснование и возможности коррекции. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 99–104. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180062

Review

Mucosal permeability disturbances as a pathogenesis factor of gastrointestinal tract functional disorders: rationale and correction possibilities

S.S.Vialov✉

GMS Clinic. 121099, Russian Federation, Moscow, 1-i Nikolshchepovskii per., d. 6, str. 1

✉svialov@mail.ru

Abstract

The article presents modern view on mucosal epithelial barrier structure and its permeability. Interrelation of gastrointestinal tract dysfunction and tight junctions' structural damage is discussed. Diagnostic possibilities of epithelium permeability and barrier function study in everyday practice and clinical studies are analyzed. Contribution of permeability disturbances in pathogenesis of different gastrointestinal tract functional disorders is discussed.

Key words: permeability, epithelium, barrier function, tight junctions, rebamipide.

For citation: Vialov S.S. Mucosal permeability disturbances as a pathogenesis factor of gastrointestinal tract functional disorders: rationale and correction possibilities. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 99–104. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180062

Структура эпителиального барьера желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) представлена слоем клеток эпителия тонкой и толстой кишки, отделяющим содержимое просвета желудка и кишечника от основной массы клеток и тканей организма. Содержимое просвета ЖКТ содержит пищу, бактериальную среду, их метаболиты и множество других соединений, относящихся к разным группам веществ. Кроме собственно клеток эпителия, эпителиальный барьер представлен секреторным компонентом, слизью, которая выделяется на просветную поверхность кишечной трубки. В состав барьера также входит субэпителиальный слой, обеспечивающий кровоснабжение и иммунную реакцию за счет находящихся в субэпителиальном слое иммунных клеток [1, 2].

Слизистый компонент

Слизистая часть барьера представлена в желудке и тонкой кишке одинарным, а в толстой кишке – двойным слоем связанных с мембраной муцинов (MUC 1, 13, 17) и секретируемых муцинов (MUC 2). Следует отметить, что толстокишечная слизь содержит в более жидком наружном слое большее количество бактерий, чем в более плотном внутреннем слое слизи.

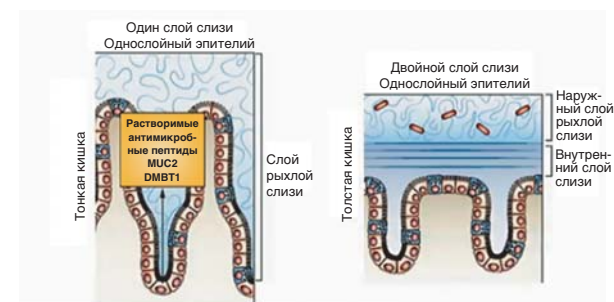
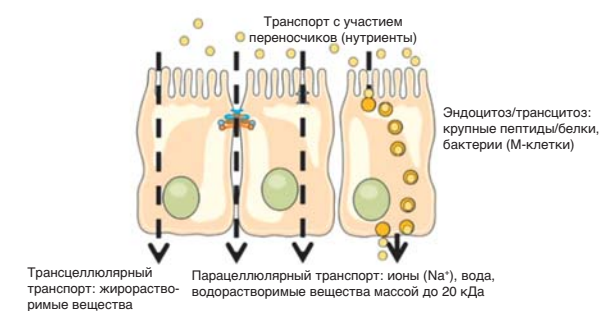
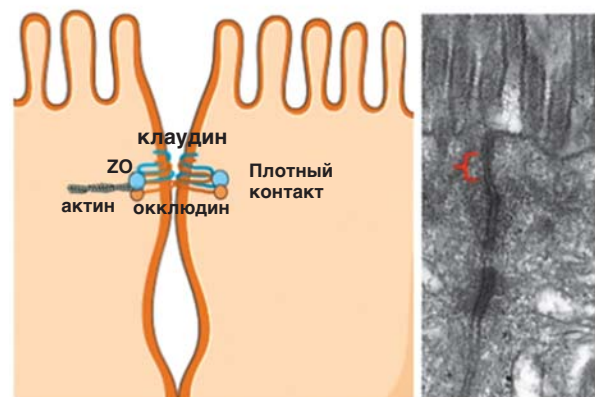
Экспериментальные данные подтверждают, что отсутствие генов продукции слизи MUC 2 приводит к развитию диареи и достоверному снижению массы тела. При воспалительных заболеваниях, что подтверждено ограниченными данными, изменяется структура слизи.

Пристеночный слой слизи обеспечивает первую линию защиты и сохранение в околоэпителиальной зоне секреторных иммуноглобулинов А и антибактериальных субстанций, в том числе дефензинов, лизоцима, рибонуклеаз (рис. 1) [3–6].

Эпителиальный компонент

Более изученной является эпителиальная часть слизистого барьера. Известно несколько путей транспорта через эпителий (рис. 2). Парацеллюлярный или окологклеточный транспорт обеспечивает проникновение через барьер воды, ионов, натрия, хлора, электролитов и солей, водорастворимых веществ массой до 20 кДа. Этот путь транспорта исключает проникновение бактерий. Для транспорта жирорастворимых веществ существует внутриклеточный транспорт. Тем же внутриклеточным путем, но с участием переносчика, транспортируются крупные молекулы нутриентов. Отдельным путем эндоцитоза переносятся крупные пептиды и белки. Бактерии и бактериальные компоненты переносятся через мембрану М-клетками.

Наиболее значимый окологклеточный транспорт обеспечивается различными соединительными комплексами и межклеточными структурами. Самыми поверхностными из них являются плотные контакты, служащие своего рода входными воротами окологклеточного пути. Плотные контакты состоят из разных типов белков, ключевыми из которых являются окклюдины и клаудины, а также фиксированные с ними белки ZO (zonula occludens).

Рис. 1. Строение слизистого слоя эпителиального барьера [3].**Рис. 2. Виды транспорта через эпителиальный барьер.****Рис. 3. Плотные контакты (схема слева, микрофотография справа).**

Глубже по отношению к плотным контактам расположены связывающие зоны, состоящие из белков кадгеринов и катенинов. Самый отдаленный компонент, десмосомы, состоит из белков десмоглеина и десмоглеина. Различия по функциям соединений просты: плотные контакты регули-

руют пропускную способность межклеточного пространства, а связывающие зоны и десмосомы обеспечивают фиксацию клеток между собой. Поэтому с клинической точки зрения в большей степени интерес представляют именно плотные контакты (рис. 3) [7–11].

Пропускная способность плотных контактов зависит от состояния белков, преимущественно клаудина. В зависимости от состояния эпителия экспрессия клаудинов может меняться, что подтверждено исследованиями, например, при воспалительных заболеваниях кишечника. Индукция белков клаудина осуществляется интерлейкином (ИЛ)-13 и фактором некроза опухоли (ФНО) α . В нормальном физиологическом состоянии проницаемость эпителия находится в гомеостатическом равновесии. При развитии патологии возникает дисбаланс регулирующих субстанций, что изменяет проницаемость эпителия в сторону ее повышения (рис. 4) [12–17].

Оценка проницаемости эпителия кишки

На сегодняшний день разработаны методы диагностики проницаемости кишечной стенки *ex vivo*: трансэпителиальная электрическая резистентность и трансмукозальный макромолекулярный поток. Электрическая резистентность измеряет транспортную функцию в отношении ионов, макромолекулярный поток, соответственно, оценивает транспорт крупных молекул. Оба метода не имеют перспектив для использования в реальной клинической практике.

Клиническое применение может найти метод измерения проницаемости *in vivo* – двойной тест экскреции сахаров с определением скорости изменения концентраций лактулозы и маннитола в моче. Сахара ферментируются в кишке и абсорбируются в зависимости от размеров молекул и с разной скоростью выделяются почками в мочу. Таким образом, по соотношению экскретируемых почками сахаров возможно количественное измерение проницаемости тонкого кишечника. Данный метод уже используется в клинических исследованиях для оценки изменения проницаемости кишки при стрессе или заболеваниях и, скорее всего, найдет широкое применение в клинической практике ввиду простоты, дешевизны и технической доступности [18–22].

Функциональная единица и проницаемость эпителиального барьера

Под термином «функциональная единица» понимают минимальную часть органа или ткани, содержащую необходимые для выполнения функций компоненты и способную выполнять основные его функции. Такой частью эпителиального барьера является 3-компонентная структура, содержащая в своем составе слизистый поверхностный слой, обращенный в просвет кишечной трубки, собственный слой эпителиальных клеток с межклеточными плотными контактами и внутреннюю сосудистую сеть, также

Рис. 4. Регуляция изменения проницаемости эпителиального барьера.

обеспечивающую барьерную и транспортные функции.

В таком понимании проницаемость эпителиального барьера зависит от множества факторов, как повреждающих барьер, т.е. повышающих проницаемость, так и восстанавливающих барьер, т.е. уменьшающих проницаемость стенки, в основном за счет влияния на плотные контакты. К факторам, повышающим проницаемость, по современным представлениям относятся генетическая предрасположенность, воспалительные изменения слизистой оболочки (СО) любой интенсивности, алкоголь, богатая насыщенными жирами пища, нестероидные противовоспалительные препараты, глютен, эмульсификаторы (полисорбат-80, карбоксиметилцеллюлоза), различные аллергены, биологическое стрессовое воздействие и психоэмоциональный стресс, а также процессы старения. К факторам, восстанавливающим физиологическую проницаемость эпителиального барьера, относят пробиотики, противовоспалительные простагландины, ретиноевую кислоту, витамин D, цинк и некоторые микроэлементы [23–26].

Влияние нарушения проницаемости эпителиального барьера

Правильное понимание концепции нарушения проницаемости возможно только в контексте актуального понимания патогенеза симптомов функциональных нарушений и факторов, влияющих на их развитие. Множество просветных факторов и содержимое кишечной трубки оказывают влияние на проницаемость стенки, в том числе продукты питания и компоненты диеты, сложный состав микробиоты кишечника и желчные кислоты. Повышение кишечной проницаемости способствует проникновению большого количества веществ в подслизистый слой. Это активирует локальную иммунную систему, приводя к развитию микроскопического или субклинического воспаления, а также активирует нервный сигнал в центральную нервную систему, что и вызывает ощущение симптомов (рис. 5) [27, 28].

Таким образом, нарушенная проницаемость приводит к развитию патологических состояний. Накоплена достаточно большая доказательная база присутствия нарушенной проницаемости как фактора патогенеза некоторых заболеваний и в качестве вклада в патогенез заболеваний другой локализации. Степень доказанности для разной патологии различна, так же как и степень нарушения самой проницаемости стенки кишечной трубки.

Имеются достаточные доказательства нарушения проницаемости при воспалительных заболеваниях кишеч-

ника, целиакии, синдроме раздраженного кишечника (СРК), пищевой аллергии, сахарном диабете 1-го типа, аутизме, экземе. Существуют ограниченные подтверждающие данные о влиянии повышенной проницаемости кишечника на патогенез неалкогольной жировой болезни печени, цирроза печени, острого панкреатита, псориаза, болезни Паркинсона, фибромиалгии, депрессии, синдрома хронической усталости и даже бронхиальной астмы. Однако данные по этим заболеваниям нуждаются в уточнении [29].

Последовательность и спектр нарушения проницаемости эпителия при патологии

В клинической практике врач сталкивается с некой последовательной сменой градаций или степеней нарушения проницаемости эпителия. Наиболее выраженные эндоскопические признаки воспалительных изменений СО соответствуют значительным нарушениям проницаемости эпителия. В то же время отсутствие эндоскопических признаков воспаления у пациентов с функциональными нарушениями не исключает нарушенной проницаемости, а целый ряд исследований подтверждает повышение проницаемости эпителиального барьера у данной группы больных (рис. 6).

Наиболее наглядными являются исследования постинфекционного воспаления и развития постинфекционного СРК. По сравнению с контрольной группой здоровых людей проницаемость кишечника резко возрастает в период острой инфекции, затем к 12-й неделе постинфекционного периода снижается у выздоровевших. В то же время у пациентов с развившимся постинфекционным СРК повышенная проницаемость продолжает нарастать после элиминации возбудителя, превышая показатели острого инфекционного периода.

У пациентов с СРК с диареей определена прямая корреляция между проницаемостью кишки и плотными контактами с диареей, болью и висцеральной гиперчувствительностью. Патогенетическое объяснение этого соответствия получено путем морфологических исследований и выявления нарушений в плотных контактах, которые приводят к повышению проницаемости кишечной стенки, появлению боли и диареи ($r=0,74$; $p=0,002$). Данные других исследований на пациентах с разными вариантами СРК подтверждают корреляцию экспрессии генов плотных контактов и проницаемости с абдоминальной болью ($p<0,01$) [30–33].

Исследования патогенеза функциональной диспепсии также подтверждают взаимосвязь повышенной проницаемости плотных контактов между

клетками желудка и висцеральной гиперчувствительностью, а также наличие минимального или субклинического воспаления в СО ($r=-0,62$; $p=0,03$) [34].

Схожая симптоматика наблюдается у пациентов с пищевой аллергией и пищевой непереносимостью и пациентов с СРК. Исследования по пищевой аллергии, семейному анамнезу атопических заболеваний, повышению уровня иммуноглобулина Е и эозинофилии также подтверждают наличие повышенной проницаемости и нарушений плотных контактов ($r=0,48$; $p=0,004$). При СРК и пищевой непереносимости обнаружена взаимосвязь повышенной проницаемости с развитием симптоматики при употреблении коровьего молока, пшеницы, дрожжей и сои. Глютеновые энтеропатии в отсутствие целиакии не имеют морфологических признаков воспаления, в то же время они демонстрируют клиническую картину, схожую с СРК, и отмечают улучшение на безглютеновой диете, что также связано с повышенной проницаемостью [35–37].

Восстановление нарушенной проницаемости и плотных контактов

С появлением новых данных и обновлением понимания патогенеза функциональных и органических заболеваний как единого спектра патологии в зависимости от степени нарушения плотных контактов и проницаемости появилась новая цель в лечении. Целесообразным представляется добавление патогенетической терапии при подавляющем большинстве заболеваний с повышенной эпителиальной проницаемостью. Общий подход к коррекции патогенетических факторов функциональных нарушений представлен на рис. 7.

Подобный подход считается большинством экспертов рациональным и оправданным, поскольку многообразие этиологических факторов (действие нейромедиаторов, иммунная активация, нарушение микробиоты, влияние питания) не позволяет рассчитывать на устранение всех факторов, но возможно обеспечить восстановление СО и ее проницаемости.

В настоящее время исследуются возможности коррекции нарушенной проницаемости с помощью блокаторов ФНО- α , ингибиторов киназы легких цепей миозина и синтеза клаудина-2. Обсуждаются технологии и потенциал использования трансплантации эпителиальных стволовых клеток с целью нормализации нарушенной проницаемости. Разрабатываются аналоги эпителиального фактора роста в надежде получить препарат, стимулирующий регенерацию эпителия.

На сегодняшний день из препаратов, доказанно действующих на проницаемость и систему плотных контактов, доступным является только ребамипид.

На уровне слизистого компонента эпителиального барьера он увеличивает продукцию гликопротеинов на 53–60%. На субэпителиальном уровне он восстанавливает и улучшает кровоснабжение собственно эпителиального слоя [38–40].

Механизм действия ребамипида связан с усилением синтеза собственных простагландинов в СО ЖКТ на всем его протяжении. Ребамипид повышает уровень антиоксидантов, снижает процессы перекисного окисления в желудке, уменьшает повреждение митохондрий, апоптоз эпителия, проницаемость эпителиальных клеток. Ребамипид усиливает плотные контакты клеток эпителия путем поддержания экспрессии белка окклюдина и клаудина [41–44].

Целесообразность данного подхода подтверждается практическими и научными данными, полученными в крупном метаанализе M.Jaafar, включающем 248 публикаций и результаты 17 рандомизированных клинических исследований с участием 1224 пациентов, принимавших ребамипид, против 946 пациентов, принимавших плацебо. В монотерапии против плацебо ребамипид продемонстри-

Рис. 5. Структура эпителиального барьера, факторы и симптомы.

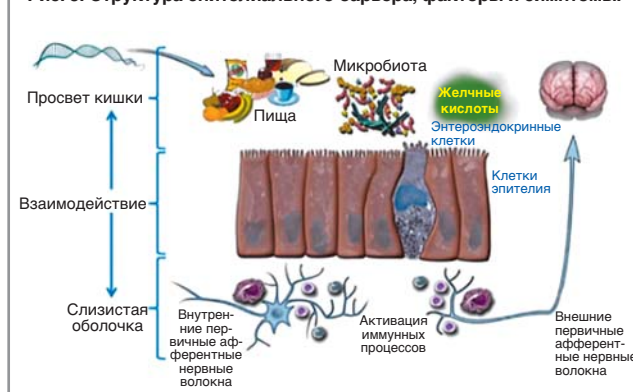
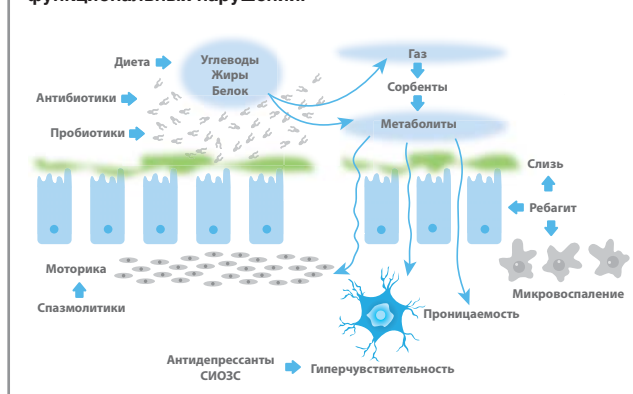


Рис. 6. Зависимость патологии от степени нарушения проницаемости эпителиального барьера.



Рис. 7. Общий подход к коррекции патогенетических факторов функциональных нарушений.



повысил эффективность у 64% пациентов с функциональной и органической диспепсией [45].

На сегодняшний день в нашей стране действующее вещество ребамипид представлено единственным препаратом Ребагит, т.е. не имеет аналогов или генериков. Это единственный представитель класса индукторов синтеза простагландинов ЖКТ, принципиально не имеющих альтернатив или аналогов. С клинической точки зрения целесообразно отнести его к препаратам, восстанавливающим СО и эпителиальный барьер в пищеводе, желудке и кишечнике, как при функциональных, так и органических заболеваниях. С точки зрения патогенеза функциональных нарушений, функциональной диспепсии и СРК представляется целесообразным применение ребамипида с целью восстановления плотных контактов и снижения повышенной проницаемости СО. По данным большого ран-

домозированного многоцентрового плацебо-контролируемого исследования, частота нежелательных реакций при приеме ребамипида не отличалась от плацебо, что свидетельствует о достаточной безопасности препарата и возможности его использования в лечении функциональных нарушений [46–49].

Следует дополнить, что Ребагит благодаря обширной доказательной базе, накопленной в течение многих лет по всему миру, а также в силу высокой клинической эффективности вошел в рекомендации профильных российских медицинских сообществ в области терапии и гастроэнтерологии.

Выводы и рекомендации

1. Повышение проницаемости эпителиального барьера ЖКТ и нарушения плотных контактов являются фактором патогенеза множества заболеваний, в том числе воспалительных заболеваний желудка и кишечника, а также функциональных нарушений.

2. Нарушение проницаемости слизисто-эпителиального барьера ЖКТ приводит к спектру симптомов, в том числе висцеральной гиперчувствительности и нарушению моторики, что вызывает боль и расстройство функционирования органов ЖКТ.

3. Лекарственные средства для коррекции нарушенной проницаемости находятся на стадии изучения. Единственным доступным для клинической практики препаратом, действующим на белки плотных контактов и восстанавливающим слизисто-эпителиальный барьер на трех структурных уровнях по всему протяжению ЖКТ, является ребамипид.

Литература/References

- Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 9 (11): 799–809. DOI: 10.1038/nri2653
- Spadoni I, Zagato E, Bertocchi A et al. A gut-vascular barrier controls the systemic dissemination of bacteria. *Science* 2015; 350 (6262): 830–4. DOI: 10.1126/science.aad0135
- Johansson ME, Sjövall H, Hansson GC. The gastrointestinal mucus system in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10 (6): 352–61. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.35
- Johansson ME, Phillipson M, Petersson J et al. The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105 (39): 15064–9. DOI: 10.1073/pnas.0803124105
- Van der Sluis M, De Koning BA, De Bruijn AC et al. Muc2-deficient mice spontaneously develop colitis, indicating that MUC2 is critical for colonic protection. *Gastroenterology* 2006; 131 (1): 117–29.
- Johansson ME. Mucus layers in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20 (11): 2124–31. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000117
- Shen L, Weber CR, Raleigh DR et al. Tight junction pore and leak pathways: a dynamic duo. *Annu Rev Physiol* 2011; 73: 283–309. DOI: 10.1146/annurev-physiol-012110-142150
- Tsukita S, Furuse M, Itoh M. Multifunctional strands in tight junctions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2 (4): 285–93.
- Suzuki H, Tani K, Tamura A et al. Model for the architecture of claudin-based paracellular ion channels through tight junctions. *J Mol Biol* 2015; 427 (2): 291–7. DOI: 10.1016/j.jmb.2014.10.020
- Anderson JM, Van Itallie CM. Tight junctions. *Curr Biol* 2008; 18 (20): R941–3. DOI: 10.1016/j.cub.2008.07.083
- Van Itallie CM, Holmes J, Bridges A et al. The density of small tight junction pores varies among cell types and is increased by expression of claudin-2. *J Cell Sci* 2008; 121 (Pt 3): 298–305. DOI: 10.1242/jcs.021485
- Weber CR, Raleigh DR, Su L et al. Epithelial myosin light chain kinase activation induces mucosal interleukin-13 expression to alter tight junction ion selectivity. *J Biol Chem* 2010; 285 (16): 12037–46. DOI: 10.1074/jbc.M109.064808
- Heller F, Florian P, Bojarski C et al. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology* 2005; 129 (2): 550–64.
- Turner JR, Rill BK, Carlson SL et al. Physiological regulation of epithelial tight junctions is associated with myosin light-chain phosphorylation. *Am J Physiol* 1997; 273 (4 Pt 1): C1378–85.
- Clayburgh DR, Musch MW, Leitges M et al. Coordinated epithelial NHE3 inhibition and barrier dysfunction are required for TNF-mediated diarrhea in vivo. *J Clin Invest* 2006; 116 (10): 2682–94.
- Su L, Nalle SC, Shen et al. TNFR2 activates MLCK-dependent tight junction dysregulation to cause apoptosis-mediated barrier loss and experimental colitis. *Gastroenterology* 2013; 145 (2): 407–15. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.011
- Odenwald MA, Turner JR. The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14 (1): 9–21. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.169
- Farré R, Vicario M. Abnormal Barrier Function in Gastrointestinal Disorders. *Handb Exp Pharmacol* 2017; 239: 193–217. DOI: 10.1007/164_2016_107
- Bednarska O, Walter SA, Casado-Bedmar M et al. Vasoactive Intestinal Polypeptide and Mast Cells Regulate Increased Passage of Colonic Bacteria in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2017; 153 (4): 948–60.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.06.051
- Vanuytsel T, van Wanrooy S, Vanheel H et al. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut* 2014; 63 (8): 1293–9. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305690
- France MM, Turner JR. The mucosal barrier at a glance. *J Cell Sci* 2017; 130 (2): 307–14. DOI: 10.1242/jcs.193482
- Barbaro MR, Fuschi D, Cremon C et al. *Escherichia coli* Nissle 1917 restores epithelial permeability alterations induced by irritable bowel syndrome mediators. *Neurogastroenterol Motil* 2018; e13388. DOI: 10.1111/nmo.13388
- Bischoff SC, Barbara G, Buurman W et al. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 189. DOI: 10.1186/s12876-014-0189-7
- Statovci D, Aguilera M, MacSharry J, Melgar S. The Impact of Western Diet and Nutrients on the Microbiota and Immune Response at Mucosal Interfaces. *Front Immunol* 2017; 8: 838. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00838
- Buhner S, Buning C, Genschel J et al. Genetic basis for increased intestinal permeability in families with Crohn's disease: role of CARD15 3020insC mutation? *Gut* 2006; 55 (3): 342–7.
- Agua M, Garrigues V, Bastida G et al. Prevalence of irritable bowel syndrome (IBS) in first-degree relatives of patients with inflammatory bowel disease (IBD). *J Crohns Colitis* 2011; 5 (3): 227–33. DOI: 10.1016/j.crohns.2011.01.008
- Barbara G, Feinle-Bisset C, Ghoshal UC et al. The Intestinal Microenvironment and Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2016. pii: S0016-5085(16)00219-5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.028
- D'Incà R, Di Leo V, Corrao G et al. Intestinal permeability test as a predictor of clinical course in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (10): 2956–60.
- Odenwald MA, Turner JR. Intestinal permeability defects: is it time to treat? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11 (9): 1075–83. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.07.001
- Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* 2000; 47 (6): 804–11.
- Zhou Q, Zhang B, Verne GN. Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Pain* 2009; 146 (1–2): 41–6. DOI: 10.1016/j.pain.2009.06.017
- Martínez C, Lobo B, Pigrau M et al. Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: an organic disorder with structural abnormalities in the jejunal epithelial barrier. *Gut* 2013; 62 (8): 1160–8. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302093
- Piche T, Barbara G, Aubert P et al. Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. *Gut* 2009; 58 (2): 196–201. DOI: 10.1136/gut.2007.140806
- Vanheel H, Vicario M, Vanuytsel T et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut* 2014; 63 (2): 262–71. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303857
- Vivinus-Nébot M, Dainese R, Anty R et al. Combination of allergic factors can worsen diarrheic irritable bowel syndrome: role of barrier defects and mast cells. *Am J Gastroenterol* 2012; 107 (1): 75–81. DOI: 10.1038/ajg.2011.315
- Fritscher-Ravens A, Schuppan D, Ellrichmann M et al. Confocal endomicroscopy shows food-associated changes in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014; 147 (5): 1012–20.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.07.046
- Sapone A, Bai JC, Ciacci C et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012; 10: 13. DOI: 10.1186/1741-7015-10-13
- Lijima K et al. Rebamipide, a Cytoprotective Drug, Increases Gastric Mucus Secretion in Human: Evaluations with Endoscopic Gastrin Test. *Dig Dis Sci* 2009; 54 (7): 1500–7.
- Haruma K, Ito M. Review article: clinical significance of mucosal-protective agents: acid, inflammation, carcinogenesis and rebamipide. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 (Suppl. 1): 153–9.
- Tarnawski AS, Chai J, Pai R, Chiou SK. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? *Dig Dis Sci* 2004; 49 (2): 202–9.

41. Ishihara K et al. Effect of rebamipide on mucus secretion by endogenous prostaglandin-independent mechanism in rat gastric mucosa. *Arzneimittelforschung* 1992; 42 (12): 1462–6.
42. Suzuki T et al. Prophylactic effect of rebamipide on aspirin-induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distribution. *J Pharmacol Sci* 2008; 106: 469–77.
43. Nagano Y et al. Rebamipide significantly inhibits indomethacin-induced mitochondrial damage, lipid peroxidation, and apoptosis in gastric epithelial RGM-1 cells. *Dig Dis Sci* 2005; 50 (Suppl. 1): 76–83.
44. Lai Yu et al. Rebamipide Promotes the Regeneration of Aspirin-Induced Small-Intestine Mucosal Injury through Accumulation of β -Catenin. *PLoS ONE* 2015; 10.
45. Jaafar MH, Safi SZ, Tan MP et al. Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2018; 63 (5): 1250–60. DOI: 10.1007/s10620-017-4871-9
46. Vyalov S. Efficacy of rebamipide to prevent low-dose aspirin-induced small intestinal injury. *UEG Journal* 2017; 5 (5S): a827, P1938.
47. Vyalov S. Efficacy and tolerability of rebamipide in triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*: a randomized clinical trial. *UEG Journal* 2017; 5 (5S): a605, P1261.
48. Вялов С.С. Восстановление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта или снижение кислотности желудка. Приоритеты в лечении. Эффективная фармакотерапия. 2016; 1. / Vialov S.S. Vosstanovlenie slizistoi obolochki zheludочно-kishechnogo trakta ili snizhenie kislotnosti zheludka. Prioritety v lechenii. Effektivnaia farmakoterapiia. 2016; 1. [in Russian]
49. Du Y, Li Z, Zhan X et al. Anti-inflammatory effects of rebamipide according to *Helicobacter pylori* status in patients with chronic erosive gastritis: a randomized sucralfate-controlled multicenter trial in China-STARS study. *Dig Dis Sci* 2008; 53 (11): 2886–95. DOI: 10.1007/s10620-007-0180-z

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Вялов Сергей Сергеевич – канд. мед. наук, врач-гастроэнтеролог, гепатолог, клиника GMS. E-mail: svialov@mail.ru

Самоконтроль гликемии необходим для успешного лечения сахарного диабета

Е.В.Бирюкова^{✉1}, Р.Г.Аскерханов²

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

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С.Логина» Департамента здравоохранения г. Москвы. 111123, Россия, Москва, ш. Энтузиастов, д. 86

✉lena@obsudim.ru

Сахарный диабет – актуальная проблема современности, связанная с развитием опасных осложнений, определяющих прогноз жизни. Для достижения целевых показателей контроля углеводного обмена большое значение имеет регулярный самоконтроль гликемии со стороны пациента. Обсуждаются результаты исследований, которые продемонстрировали, что увеличение частоты самоконтроля приводит к снижению уровня гликированного гемоглобина у пациентов с сахарным диабетом. Выбор качественного глюкометра определяется простотой использования, удобством работы прибора, легкостью получения результата и достоверностью полученных результатов измерения.

Ключевые слова: сахарный диабет, хронические осложнения, сердечно-сосудистые заболевания, гипергликемия, гипогликемия, самоконтроль гликемии.

Для цитирования: Бирюкова Е.В., Аскерханов Р.Г. Самоконтроль гликемии необходим для успешного лечения сахарного диабета. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 105–109. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000044

Journal Article

Glycemia self-control is necessary for successful diabetes treatment

E.V.Biriukova^{✉1}, R.G.Askerhanov²

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;

²A.S.Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center of the Department of Health of Moscow. 111123, Russian Federation, Moscow, sh. Entuziastov, d. 86

✉lena@obsudim.ru

Abstract

Diabetes mellitus is one of the most pressing problems of our time. It is associated with development of dangerous complications that define the patient's prognosis. Regular glycemia self-control is essential for achievement of target carbohydrate metabolism parameters. Results of the studies that demonstrated that increase of frequency of self-control results in glycosylated hemoglobin level decrease in diabetic patients are discussed. The choice of a proper glucometer is defined by simplicity in use, user friendliness, ease of results obtaining, and accuracy of measurement results.

Key words: diabetes mellitus, chronic complications, cardiovascular disease, hyperglycemia, hypoglycemia, glycemia self-control.

For citation: Biriukova E.V., Askerhanov R.G. Glycemia self-control is necessary for successful diabetes treatment. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 105–109. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000044

Сахарный диабет (СД) занимает лидирующие позиции среди социально значимых заболеваний в силу катастрофического роста численности больных во всем мире и опасных последствий заболевания для пациента – сосудистых осложнений [1]. В настоящее время в мире насчитывается 425 млн людей с СД; прогнозы неутешительны – к 2040 г. эта цифра превысит 629 млн [2].

Благодаря клиринг прецизионности стало известно, что существует тесная связь между гипергликемией и риском сосудистых осложнений СД, профилактика которых требует оптимального лечения с момента выявления заболевания, достижения и поддержания целевых метаболических показателей в течение всей жизни пациента [1, 3, 4]. Сегодня большое внимание уделяется индивидуализации целей лечения больных СД; выбор индивидуальных целей зависит от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия тяжелых осложнений, риска тяжелой гипогликемии (табл. 1) [5].

Данным целевым показателям гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) будут соответствовать следующие целевые значения пре- и постпрандиального уровня глюкозы плазмы (табл. 2).

Возможности лечения СД постоянно расширяются, появляются новые классы сахароснижающих средств, вместе с тем для достижения целевых показателей контроля углеводного обмена большое значение имеет регулярный са-

моконтроль гликемии (СКГ) со стороны пациента [6, 7]. С одной стороны, самоконтроль уровня глюкозы в крови вовлекает пациента в процесс лечения, а с другой – позволяет оценить эффективность сахароснижающей терапии (ССТ) [8].

Благодаря клиническим исследованиям накоплены данные о том, что программы терапевтического ведения, включающие регулярный СКГ, приводят к большему снижению уровня HbA_{1c} у лиц с СД по сравнению с программами без самоконтроля и помогают им избежать поздних осложнений [3, 4, 6, 9, 10], что важно в отношении прогноза заболевания (рис. 1).

При СД 1-го типа (СД 1) необходимость регулярного СКГ не вызывает сомнений, что было продемонстрировано еще в исследовании DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) [3].

В исследовании B.Guerci и соавт. показано, что применение СКГ позволяет достигнуть более успешного контроля гликемии у пациентов с СД 2-го типа (СД 2) [10]. В частности, уже через 12 нед при применении СКГ уровень HbA_{1c} снизился более чем на 0,5% у 57,1% пациентов по сравнению с 46,8% пациентами без СКГ ($p=0,007$).

Отдельного внимания заслуживает исследование W.Polonsky и соавт., в котором оценивали структурированный подход к контролю гликемии у когорты пациентов с СД 2 ($n=483$) с неудовлетворительным контролем гликемии на

Таблица 1. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по уровню гликированного гемоглобина (%)*

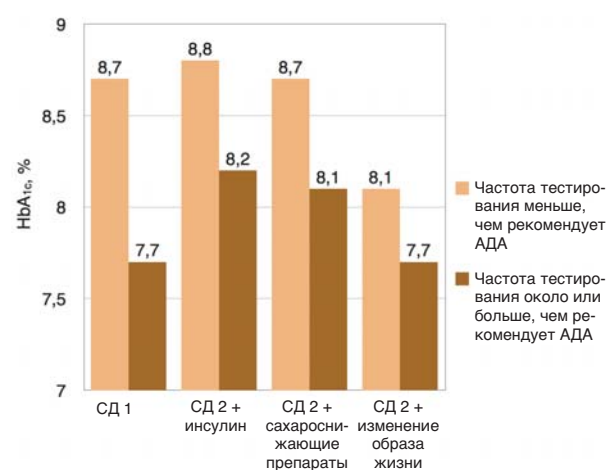
	Возраст		
	Молодой	Средний	Пожилой и/или ожидаемая продолжительность жизни менее 5 лет
Нет тяжелых макрососудистых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии**	<6,5	<7,0	<7,5
Есть тяжелые макрососудистые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии	<7,0	<7,5	<8,0

*Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам; **основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, хроническая болезнь почек III стадии и выше, деменция

Таблица 2. Целевые значения пре- и постпрандиального уровня глюкозы плазмы*

HbA _{1c} , %	Глюкоза плазмы натощак/перед едой, ммоль/л	Глюкоза плазмы через 2 ч после еды, ммоль/л
<6,5	<6,5	<8,0
<7,7	<7,7	<9,0
<7,5	<7,5	<10,0
<8,0	<8,0	<11,0

*Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам

Рис. 1. Увеличение частоты СКГ приводит к улучшению контроля гликемии независимо от типа диабета и проводимой терапии (динамика уровня HbA_{1c}) [11].

Примечание. АДА – Американская диабетическая ассоциация.

фоне неинсулиновых препаратов (HbA_{1c} ≥ 7,5%) [12]. Пациентов рандомизировали на 2 группы: 1-я – группа активного контроля с ежеквартальными визитами и обучением; 2-я – группа структурированного контроля, в которой пациентам дополнительно рекомендовали проведение 7-точечного гликемического профиля. Через 12 мес исследования в 1-й группе отмечено достоверно более значимое снижение уровня HbA_{1c} по сравнению со 2-й группой (-1,2% по сравнению с -0,8%; $p < 0,03$). Хотя со временем использование тест-полосок сократилось в обеих группах, наблюдался «дозозависимый» эффект снижения HbA_{1c} в зависимости от частоты самоконтроля.

В исследовании ROSSO (Retrospective Study Self Monitoring of Blood Glucose and Outcome in people with Type 2 Diabetes) анализу были подвергнуты данные 3268 пациентов за пе-

риод 6,5 года, предшествующих исследованию; среди включенных 1479 пациентов проводили СКГ, в то время как остальные его не выполняли [13]. На основании проведенного анализа продемонстрировано, что в группе СКГ риск развития осложнений (острый инфаркт миокарда, инсульт, ампутации, слепота, необходимость гемодиализа) и смерти от СД 2 снизился на 32 и 51% соответственно. В этом исследовании было показано, что СКГ способствует увеличению продолжительности жизни и, что немаловажно, улучшению качества жизни пациентов с СД 2 независимо от характера использованной фармакотерапии.

Для того чтобы самоконтроль уровня глюкозы был эффективным, необходимо осознание пациентом его важности, поскольку это позволяет избежать патологических колебаний уровня глюкозы в крови (гипергликемии, гипогликемии). Осуществление регулярного СКГ невозможно без обучения больных СД, в процессе которого отрабатываются практические навыки, необходимые для самостоятельного измерения гликемии и интерпретации полученных результатов [8, 14]. На практике важно периодически контролировать, как пациенты с СД осуществляют СКГ, и регулярно проверять полученные результаты путем одновременного измерения уровня глюкозы в крови глюкометром и в лаборатории. СКГ, проводимый пациентом в домашних условиях, обязательно должен включать измерение не только глюкозы крови натощак и до приема пищи, но и постпрандиальной гликемии.

Проводя ССТ, всегда следует помнить о риске гипогликемий, который могут увеличивать некоторые препараты (например, препараты сульфонилмочевины, инсулин); табл. 3 [15].

В гормональной регуляции уровня глюкозы крови кроме инсулина большое участие принимают глюкагон, адреналин, соматотропный гормон и кортизол. У здоровых лиц в ответ на падение гликемии снижается концентрация инсулина и повышается уровень контринсулярных гормонов. Подобные сдвиги обеспечивают поступление из печени дополнительного количества глюкозы, уменьшают ути-

Таблица 3. Сахароснижающие препараты и риск гипогликемий

Высокий риск	Низкий риск
Препараты сульфонилмочевины Глиниды Инсулин	Метформин Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2

Рис. 2. Активация физиологической защиты от гипогликемии: гликемические пороги [16].**Таблица 4. Клинические симптомы гипогликемии**

Адренергические симптомы	Нейрогликопенические симптомы
Чувство голода Мышечный тремор Мышечная слабость Обильное потоотделение Бледность кожных покровов Расширение зрачков Тревога, страх смерти Сердцебиение	Головная боль Головокружение Зевота Нарушение зрения Затруднение речи Неадекватность поведения Судороги Атаксия, парестезии Спутанность сознания

Таблица 5. Рекомендуемая частота СКГ в зависимости от типа СД

Тип СД	Частота обследования
СД 1 без осложнений	Не менее 4 раз ежедневно
СД 2 без осложнений	
В дебюте заболевания и при декомпенсации	Ежедневно несколько раз
На пероральной ССТ, и/или агонистах рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, и/или базальном инсулине	Не менее 1 раза в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю
На готовых смесях инсулина	Не менее 2 раз в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю
На интенсифицированной инсулинотерапии	Не менее 4 раз ежедневно

лизацию глюкозы тканями и поддерживают нормогликемию. Активация физиологической защиты от гипогликемии связана с так называемыми гликемическими порогами – концентрация глюкозы, при которой происходит секреция контринсулярных гормонов (рис. 2). В частности, падение гликемии ниже 3,9 ммоль/л инициирует секрецию глюкагона.

Симптомы гипогликемии отличаются неспецифичностью и разнообразием (табл. 4), что может затруднить ее распознавание. Первыми появляются адренергические симптомы, обусловленные усилением секреции катехоламинов из мозгового вещества надпочечников и ацетилхолина из постсинаптических симпатических нервных окончаний.

Полагаться на субъективные ощущения пациентов при попытках достижения индивидуальных показателей гликемического контроля нельзя. Чем ближе уровень гликемии к индивидуальным целевым показателям, тем выше риск гипогликемии [15].

Особого внимания заслуживают гипогликемические состояния, не сопровождающиеся характерной клинической симптоматикой, т.е. бессимптомные, которые наблюдаются у пациентов с нарушением способности распознавать приближающуюся гипогликемию (нарушение автономного ответа на гипогликемию). Частые эпизоды гипогликемии быстро приводят к утрате способности распознавать привычные проявления этого состояния, поскольку вызывают постепенное истощение контррегуляторных защитных механизмов [17]. Необходимо периодически контролировать уровень ночной гликемии, поскольку гипогликемии в это время могут быть также бессимптомными.

Гипогликемию могут провоцировать разные состояния и заболевания (например, чрезмерная или необычная физическая нагрузка, прием алкоголя, нарушение диеты в виде пропуска своевременного приема пищи или недостаточного содержания в ней углеводов, рвота, синдром мальабсорбции, нарушение функции почек и печени) [17].

Самостоятельно измерение глюкозы крови пациентом позволяет своевременно выявить гипогликемию и, соответственно, осуществить мероприятия, направленные на ее купирование.

Очень важен самоконтроль у больных СД, получающих инсулинотерапию [7, 8, 14]. Эффективность лечения инсулином связана с обязательным мониторингом гликемии; любому из пациентов на инсулинотерапии в определенной ситуации может оказаться необходимым срочное определение глюкозы крови. Кроме того, пациенту крайне важно приобрести навыки гибкого управления дозами различных препаратов инсулина в зависимости от приема пищи, его физической активности и уровня гликемии для достижения и поддержания целей терапии [8].

Итак, все больные СД должны понимать, что СКГ является основой эффективности проводимой ССТ и профилактики гипергликемии и гипогликемии.

Современное понимание СКГ подразумевает определенную кратность систематических измерений уровней глюкозы крови и является важным ориентиром для оценки эффективности ССТ [7, 8, 14]. В соответствии с Российскими клиническими рекомендациями больным СД 1 необходимо ежедневно не менее 4 раз определять гликемию, периодически измеряя ее в 3 ч ночи (табл. 5) [5]. При СД 2 в дебюте заболевания и при декомпенсации СКГ необходимо осуществлять ежедневно несколько раз; в дальнейшем его частота определяется видом ССТ (см. табл. 5). Надо сказать, что особое внимание к СКГ необходимо при диабете у беременных, получающих инсулинотерапию; в этом случае рекомендуемая частота СКГ не менее 7 раз в сутки (перед и через 1 ч после приема пищи, на ночь, при необходимости – в 3 и 6 ч).

СКГ позволяет оценивать уровень глюкозы в крови в любое время суток, своевременно реагировать в ответ на любые выявленные отклонения и контролировать ситуацию в непредвиденных случаях. Дополнительное его проведение потребует при изменении ССТ, беспричинном ухудшении состояния пациента, похудении, обострении сопутствующих заболеваний, изменении привычного образа жизни, психоэмоциональных ситуациях [5, 6, 8, 18].

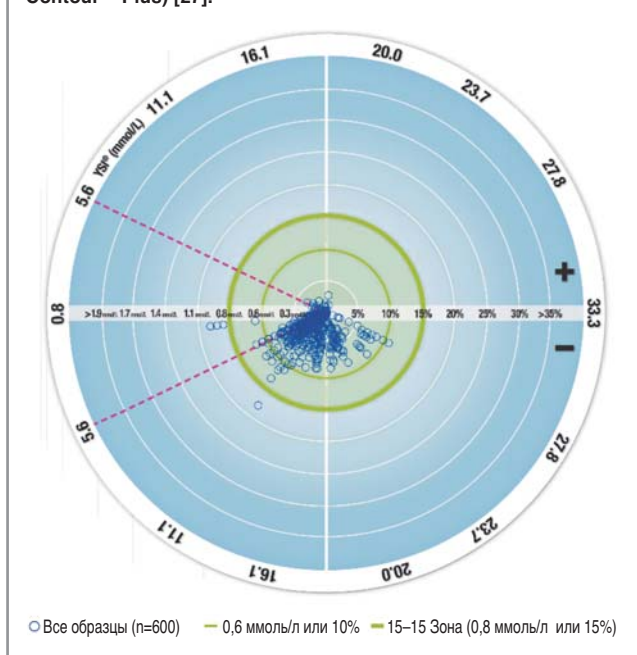
Самостоятельно определяя гликемию, пациент становится активным полноценным участником процесса лечения, что позволяет не только увидеть его результат, разделяя ответственность с врачом за него, но и, соответственно, повышает мотивацию к врачебным вмешательствам.

Таблица 6. Оценка пациентами применения Глюкометра Контур Плюс Уан* [27]

Описание	% ответов – полностью согласен, согласен или нейтрален
Мне легко выполнять тестирование крови из пальца с помощью этого глюкометра	99,2
Экран глюкометра – легко читать показания (результаты тестирования)	98,5
Результаты теста просты для понимания	100
Руководство пользователя просто для понимания	96,3
Руководство понятно объясняет, как выполнять измерение	97,8
Руководство понятно объясняет, что делать в случае появления на экране маркеров ошибки	99,2

*Пациенты не пользовались данным глюкометром ранее, они проводили измерения после изучения руководства пользователя и краткого руководства пользователя и далее отвечали на вопросы опросника

Рис. 3. Глюкометр Контур Плюс Уан продемонстрировал высокую точность в лабораторном исследовании (образцы капиллярной крови из пальца от 100 субъектов были протестированы дважды с использованием трех лотов тест-полосок Contour™ Plus) [27].



Этот момент, несомненно, влияет и на другую важную составляющую лечения – приверженность соблюдению врачебных рекомендаций [8, 14].

История средств СКГ насчитывает много десятилетий. Появление современных глюкометров, которые удобны и просты в применении, сделало самоконтроль доступным большому контингенту пациентов. Крайне важно, чтобы, прежде чем приступить к самоконтролю, пациент внимательно изучил инструкцию к глюкометру от производителя, что позволит быть уверенным в правильности полученных результатов измерения глюкозы крови.

Одна из последних разработок в сфере управления СД – глюкометр Контур Плюс Уан (Contour Plus One), обладающий возможностью синхронизации с мобильным Приложением Contour™ Diabetes (Контур Диабитис), которое можно бесплатно скачать из интернета. Прибор показал высокую точность в лабораторных и клинических условиях. Напомним, что точность глюкометра – это близость результатов измерений концентрации глюкозы в крови, выполненных с помощью глюкометра, к результатам референтных измерений, выполненных с помощью эталонного лабораторного анализатора. Из-за неточных измерений глюкозы крови глюкометром ухудшается СКГ у пациентов с СД, как следствие, неправильно подбирается доза сахароснижающих препаратов (инсулина и др.), повышается риск гипогликемии и гипергликемии.

Глюкометр Контур Плюс Уан – современный прибор, 99% результатов которого отвечают обновленным стандартам точности, превосходя требования ISO 15197:2013 [19] (рис. 3). Согласно стандарту ISO 15197:2013 95% результатов измерения глюкозы крови должны находиться в пределах $\pm 0,83$ ммоль/л от результатов лабораторного анализатора при концентрации глюкозы менее 5,55 ммоль/л и в диапазоне $\pm 15\%$ при концентрации 5,55 ммоль/л и более. Стоит дополнить, что точность глюкометра Контур Плюс Уан продемонстрирована даже при более жестком диапазоне отклонений, чем требует ISO 15197:2013 – с 95% результатов в пределах $\pm 0,52$ ммоль/л или $\pm 9,4\%$ (в сравнении с результатами анализатора YSI).

В глюкометре Контур Плюс Уан для измерения глюкозы крови применяется мультимпульсная технология, что повышает точность измерения за счет многократной оценки одного образца крови и делает точность прибора сопоставимой с лабораторной [18].

Важным преимуществом глюкометра Контур Плюс Уан является увеличение временного промежутка технологии «Второй шанс» до 60 с, в течение которых на тест-полоску можно повторить забор крови, в случае если с первого раза было нанесено недостаточное ее количество. Несмотря на компактные габариты и массу (36 г), глюкометр оснащен крупным экраном с весьма большими цифрами и подсветкой.

Глюкометр Контур Плюс Уан – это современное устройство, которое интегрируется с мобильным Приложением Contour™ Diabetes, являющимся, по сути, multifunctionальным электронным вариантом дневника пациента, позволяющим по-новому проводить самоконтроль. Оно дает возможность не только добавлять полезную информацию, но и в ряде случаев визуализировать ее с помощью фотографий.

Благодаря Приложению можно:

- оставлять примечания о съеденном, хлебных единицах (ХЕ), используемых лекарствах и их дозировках, физической активности;
- строить графики с динамикой изменения сахара в крови;
- рассчитывать среднее значение за 7, 14, 30 и 90 дней.

Важно, что, используя функцию отчетов, пациент может предоставлять в электронном виде достоверную информацию, которая синхронизируется непосредственно из Приложения Contour™ Diabetes.

Существенным новшеством глюкометра является «Умная подсветка» порта для установки тест-полосок, способная цветом сигнализировать пациенту, что показание уровня глюкозы в крови находится: в пределах диапазона целевого значения, выше диапазона целевого значения или ниже диапазона целевого значения. Световой индикатор прибора горит тремя цветами (принцип «светофора»), одновременно в мобильном Приложении отображаются результат с аналогичным цветом и подсказки к действию, если оно необходимо. Благодаря этому пациент

видит, что показание уровня глюкозы в крови находится в пределах диапазона целевого значения, выше или ниже него. Глюкометр Контур Плюс Уан отличается большой памятью, способная вместить 800 результатов измерений (с указанием времени и даты), есть возможность использования напоминаний об измерениях. Стоит отметить, что в ходе исследования глюкометр Контур Плюс Уан продемонстрировал высокую оценку пациентов с СД (табл. 6).

Таким образом, достижение и поддержание целевого уровня гликемии практически невозможно без полноценного участия самого пациента в лечении СД. Применение точных и предельно простых в обращении глюкометров позволит повысить эффективность ССТ и будет действенной мерой в профилактике диабетических осложнений.

Литература/References

1. Khaled AA, Sekaran M, Ikram SI. Type 2 diabetes and vascular complications: A pathophysiological view. *Biomed Res* 2010; 21 (2): 147–50.
2. IDF atlas. 8th edition.
3. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group, Nathan DM, Zinman B et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983–2005). *Arch Intern Med* 2009; 169 (14): 1307–16.
4. Farmer A, Wade A, Goyder E et al. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ* 2007; 335: 13.
5. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больных сахарным диабетом. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой. 8-й вып. М., 2017. / *Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nykh sakharnym diabetom*. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovoi. 8-i vyp. M., 2017. [in Russian]
6. Blonde L, Karter AJ. Current evidence regarding the value of self monitored blood glucose testing. *Am J Med* 2005; 118 (Suppl 9A): 20S–6S.
7. Clar C et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. *Health Technol Assess* 2010; 14 (12): 6.
8. Майоров А.Ю., Мельникова О.Г., Филиппов Ю.И. Вопросы самоконтроля гликемии в практике лечения сахарного диабета. Справочник поликлинического врача. 2012; 12: 32–6. / *Maierov A.Iu., Mel'nikova O.G., Filippov Iu.I. Voprosy samokontrolya glikemii v praktike lecheniya sakharnogo diabeta*. Handbook for Practitioners Doctors. 2012; 12: 32–6. [in Russian]
9. Davidson MB, Castellanos M, Kain D et al. The effect of self monitoring of blood glucose concentrations on glycated hemoglobin levels in diabetic patients not taking insulin: a blinded, randomized trial. *Am J Med* 2005; 118: 422–5.
10. Guerci B et al. Self-monitoring of blood glucose significantly improves metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus: the Auto-Surveillance Intervention Active (ASIA) study. *Diabetes Metab* 2003; 29: 587–94.
11. Karter AJ, Ackerson LM, Darbinian JA et al. Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes registry. *Am J Med* 2001; 111 (1): 1–9.
12. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH et al. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes. Results from the structured testing program study. *Diabetes Care* 2011; 34: 262–7.
13. Neisser K, Weber C, Wenzel H, Schneider B. Costs of self-measurement of blood glucose (SMBG) regarding morbidity and mortality in type 2 diabetes in a reality of care setting (The ROSSO study No 6). The European Association for the Study of Diabetes. Abstract Volume 42st Annual Meeting, Copenhagen, Malmoe, 2006; p. 141.
14. McGeoch G, Derry S, Moore RA. Self-monitoring of blood glucose in type-2 diabetes: what is the evidence? *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 423–40.
15. Briscoe VJ, Davis SN. Hypoglycemia in Type 1 and Type 2 Diabetes: Physiology, Pathophysiology, and Management. *Clinical Diabetes* 2006; 24 (3): 115–21.
16. Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes. Pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care* 2005; 28 (12): 2948–61.
17. Shafiee G, Mohajeri-Tehrani M, Pajouhi M, Larijani B. The importance of hypoglycemia in diabetic patients. *J Diabetes Metab Disord* 2012; 11: 17.
18. Контур Плюс. Руководство пользователя. Байер, 2013. / *Kontur Plus. Rukovodstvo pol'zovatelja*. Baier, 2013. [in Russian]
19. International Organization for Standardization. International Standard EN ISO 15197:2013. In Vitro diagnostic test systems: Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. Second Edition 2013-05-15. International Organization for Standardization, 2013.
20. Caswell M, Frank J, Viggiani MT et al. Accuracy and User Performance Evaluation of a Blood Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther* 2015; 3: 1–7.
21. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 3169–76.
22. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–59.
23. Kuo CY, Hsu CT, Ho CS et al. Accuracy and precision evaluation of seven self-monitoring blood glucose systems. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 596–600.
24. O'Kane MJ, Bunting B, Copeland M et al. Efficacy of self monitoring of blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (ESMON study): randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 336: 1174–7.
25. Schnell O, Hanefeld M, Monnier L. Self-Monitoring of Blood Glucose. A Prerequisite for Diabetes Management in Outcome Trials. *J Diabetes Sci Technol* 2014; 8 (3): 609–14.
26. Tourkmani AM, Alharbi TJ, Rashed AMB et al. Hypoglycemia in Type 2 Diabetes Mellitus patients: A review article. *Diabetes Metab Syndr* 2018; 12 (5): 791–4.
27. Bailey T. et al. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2017; Vol. 11(4):736-743

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бирюкова Елена Валерьевна – д-р мед. наук, проф. каф. эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: lena@obsudim.ru
Аскерханов Рашид Гамидович – канд. мед. наук, зав. Центром бариатрической хирургии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С.Логина»

Печеночная энцефалопатия, диагностика, дифференциальная диагностика и терапия при помощи орнитина

Е.В.Максимова[✉], И.Л.Кляритская

Медицинская академия им. С.И.Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И.Вернадского». 295006, Россия, Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7

[✉]HelenMaksimovatt@mail.ru

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – это частое осложнение и одно из наиболее тяжелых проявлений болезней печени, сильно ухудшающее качество жизни как самих пациентов, так и тех, кто за ними ухаживает. Кроме того, когнитивные нарушения, связанные с циррозом печени, приводят к более значительным затратам ресурсов здравоохранения у взрослых пациентов, чем какие-либо другие проявления болезней данного органа.

Цель исследования – изучить частоту встречаемости и степени ПЭ при развитии лекарственных поражений печени (ЛПП) во время проведения химиотерапии у больных раком молочной железы и раком яичников и пациентов с ревматоидным артритом, получающих длительную терапию метотрексатом, в зависимости от наличия сахарного диабета, и оценить эффективность лечения ПЭ при помощи L-орнитин-L-аспартата.

Материалы и методы. В группы исследований вошли 52 женщины, больные раком яичников, и 53 – раком молочной железы, у которых на фоне химиотерапии развились ЛПП, а также 88 пациентов с ревматоидным артритом, у которых ЛПП развились на фоне длительной (более 5 лет) терапии метотрексатом. Степень ПЭ определялась с помощью шкалы West-Haven и теста на критическую частоту мельканий с использованием гепатоанализатора Hepatonorm™ (Германия) на 0-й (исходно) и 8-й (по окончании лечения) неделях исследования. Пациенты с ПЭ получали терапию L-орнитин-L-аспартатом по 1 пакету гранул, предварительно растворенных в 200 мл жидкости, 3 раза в сутки.

Результаты. ПЭ (в частности, минимальная ПЭ) – частое проявление ЛПП и в группе пациентов с ревматоидным артритом, длительно получающих терапию метотрексатом, и у пациенток, проходящих курсы химиотерапии по поводу рака молочной железы и рака яичников. Сахарный диабет является фактором риска ЛПП, отрицательно влияющим на степень ПЭ.

Выводы. Лечение L-орнитин-L-аспартатом на протяжении 8 нед доказало свою эффективность в купировании проявлений ПЭ, что подтверждается результатами теста на критическую частоту мельканий.

Ключевые слова: печеночная энцефалопатия, химиотерапия, рак молочной железы, рак яичников, ревматоидный артрит, L-орнитин-L-аспартат.

Для цитирования: Максимова Е.В., Кляритская И.Л. Печеночная энцефалопатия, диагностика, дифференциальная диагностика и терапия при помощи орнитина. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 110–116. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000019

Clinical Trial

Hepatic encephalopathy, diagnostics, differential diagnostics and therapy with ornithine

Е.В.Максимова[✉], И.Л.Кляритская

S.I.Georgievsky Medical Academy of the V.I.Vernadsky Crimean Federal University

[✉]HelenMaksimovatt@mail.ru

Hepatic encephalopathy (HE) is a frequent complication and one of the most debilitating manifestations of liver disease, severely affecting the lives of patients and their caregivers. Furthermore, cognitive impairment associated with cirrhosis results in utilization of more health care resources in adults than other manifestations of liver disease.

The aim of the study: To study the incidence and degrees of hepatic encephalopathy in patients with drug-induced liver disease (DILD) during chemotherapy (CT) of breast cancer (BC) and ovarian cancer (OC) and in patients with rheumatoid arthritis (RA) receiving long-term methotrexate therapy, depending on the presence of diabetes mellitus (DM), and evaluate the efficacy of HE treatment with L-Ornithine-L-aspartate.

Materials and methods. The study groups included 52 patients with OC and 53 patients with breast cancer who developed DILD on the background of chemotherapy, as well as 88 patients with RA whose DILD developed on the background of long-term (more than 5 years) methotrexate therapy. The degree of hepatic encephalopathy was determined using the West-Haven scale and the critical flicker frequency test (CFF) using the Hepatonorm™ (Germany) hepatocatalyzer at 0 (initially) and 8 (at the end of the treatment) weeks of study. Patients with HE received L-ornithine-L-aspartate therapy for 1 packet of granules, previously dissolved in 200 ml of liquid, 3 times a day.

Results. Hepatic encephalopathy (in particular, minimal HE) is a frequent manifestation of DILD in the group of patients with rheumatoid arthritis who have been receiving long-term methotrexate therapy, and in patients undergoing CT for breast and ovarian cancer. Diabetes mellitus is a risk factor for DILD, which adversely affects the degree of HE.

Conclusions. Treatment with L-ornithine-L-aspartate for 8 weeks proved to be effective in cupping of HE manifestations, which is confirmed by the results of CFF test.

Key words: hepatic encephalopathy, liver treatment, chemotherapy, breast cancer, ovarian cancer, rheumatoid arthritis, L-ornithine-L-aspartate.

For citation: Maksimova E.V., Klyaritskaia I.L. Hepatic encephalopathy, diagnostics, differential diagnostics and therapy with ornithine. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 110–116. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000019

Взаимосвязь печени и центральной нервной системы

Вопрос о роли поражения печени и нарушения ее функций в возникновении различных психозов и заболеваний нервной системы имеет длинную историю и все еще является открытым. Так, учение о связи мозговой деятельности с функцией печени было широко распространено еще

у античных врачей. Влияние печени на психическую деятельность было известно с древнейших времен. Около 2000 г. до н.э. вавилоняне считали печень источником способностей к предсказанию и ясновидению и использовали название этого органа как слово, обозначающее «душу» или «настроение». В древнекитайской медицине (Neiching, 1000 лет до н.э.) печень рассматривалась как хранилище

Таблица 1. Стадии (степени) ПЭ

Стадия (степень)	Состояние сознания	Интеллектуальный статус, поведение	Неврологический статус
Минимальная (латентная, скрытая)	Не изменено	Не изменены	Изменения выявляются при проведении психометрических тестов
Стадия I (легкая)	Сонливость, нарушение ритма сна	Снижение внимания, трудность концентрации, забывчивость	Мелкоразмашистый тремор, изменение почерка
Стадия II (средняя)	Летаргия или апатия	Дезориентация, неадекватное поведение	Астериксис, атаксия
Стадия III (тяжелая)	Сомноленция, дезориентация	Дезориентация, агрессия, глубокая амнезия	Астериксис, повышение рефлексов, спастичность
Стадия IV (кома)	Отсутствие сознания и реакции на боль	Отсутствует	Арефлексия, потеря тонуса

крови и вместилище души. В 460–370 г. до н.э. Гиппократ описал больного гепатитом, который «лаял, как собака, не мог остановиться и говорил вещи, которые невозможно было понять». Кроме того, Гиппократ считал, что «в зависимости от того, находится ли болезнь мозга в связи с расстройством отделения слюны или желчи, душевнобольные тихи, угнетены и боязливы, или, напротив, буйны и разрушительны». Давно уже при болезнях печени у больных отмечалось озлобление, раздражительное настроение и депрессивное состояние. В XIX в. подчеркивали значение нарушения функции печени в происхождении некоторых психозов и выделяли особое психотическое состояние – folie hépatique. В конце XIX в. была выдвинута гипотеза, что причиной изменений нервной системы при болезнях печени является интоксикация желчью [1].

Патогенез поражений нервной системы при патологии печени и желчных путей сложен. Его основу образуют нарушения дезинтоксикационной функции печени и различных видов обмена – белкового, липидного, углеводного, водно-электролитного, витаминного и др. Имеет значение и то, что патология печени отрицательно влияет на функцию других органов, в частности селезенки, поджелудочной железы и почек. Последнее подтверждается частым развитием гепатолиенального или гепаторенального синдромов (увеличение селезенки, олигурия вплоть до анурии, азотемия и т.д.) [2].

Развитие самого тяжелого синдрома нервно-психических нарушений – портальной энцефалопатии и энцефаломиелопатии – зависит от течения цирроза печени. При быстром нарастании затруднений в токе крови из воротной вены через печень опасность появления симптомов энцефалопатии большая, чем в случаях медленного нарастания процесса. В последнем случае нервная система имеет больше возможности адаптироваться к увеличению количества аммиака в крови. Быстрое нарастание затруднений в циркуляции портальной крови через печень влечет за собой ускоренное развитие коллатеральных путей для тока крови из воротной вены в полые вены (через околопупочную вену, вены желудка, пищевода и т.д.), способствует поступлению в мозг крови, не подвергшейся дезинтоксикации и богатой аммиаком, сдвигу кислотно-щелочного состояния в сторону алкалоза [1].

В настоящее время, учитывая опыт и накопленные знания, можно выделить как минимум три типа взаимосвязей функций нервной системы и печени: строгая зависимость церебрального метаболизма от поддержания нормального уровня гликемии, который в существенной степени контролируется печенью; зависимость функций нервной системы от содержания ряда микроэлементов, витаминов, биологически активных веществ; детоксикация нейротоксичных веществ, главную роль в которой играет печень [1, 2].

Определение

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – потенциально обратимое расстройство центральной нервной системы, кото-

рое обусловлено метаболическими расстройствами, возникающими в результате печеночно-клеточной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови. Клиническая картина ПЭ представлена широким спектром неврологических или психических нарушений с различной степенью выраженности – от субклинических до комы. ПЭ встречается примерно у 60–70% пациентов с хроническими заболеваниями печени. Условиями для установления диагноза ПЭ служат наличие проявлений печеночной недостаточности и/или портосистемного шунтирования и исключение церебральных нарушений иной природы [3–5].

ПЭ может осложнять течение почти всех заболеваний печени, как острых, так и хронических. Так, к основным заболеваниям, при которых может развиваться ПЭ, относятся [4, 5]:

- цирроз печени;
- вирусные гепатиты;
- опухоли печени;
- жировой гепатоз беременных;
- лекарственный гепатит;
- передозировка некоторых препаратов;
- острый холангит и т.д.

Классификация ПЭ

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) 2014 г. ПЭ должна классифицироваться в соответствии со всеми следующими 4 факторами [3–5].

I. Так, в зависимости от основного заболевания, согласно классификации ПЭ, предложенной в 1998 г. на съезде специалистов в этой области [6], ПЭ делится на типы А, В, С:

- А (Acute) – связана с острой печеночной недостаточностью;
- В (Bypass) – связана с портосистемным шунтированием крови, заболевание печени отсутствует;
- С (Cirrhosis) – связана с циррозом печени, портальной гипертензией и портосистемным шунтированием.

II. По тяжести проявлений. ПЭ подразделяется на явную (клинически выраженную) и скрытую, или минимальную (минПЭ). Явная ПЭ делится на 4 степени (табл. 1).

III. По течению заболевания:

- эпизодическая ПЭ;
- рецидивирующая ПЭ – это приступы ПЭ, которые происходят с временным интервалом 6 мес или меньше;
- персистирующая ПЭ представляет образец поведенческих нарушений, которые присутствуют постоянно и перемежаются с рецидивами явной ПЭ.

IV. В соответствии с наличием провоцирующих факторов ПЭ подразделяется на:

- непровоцируемую (спонтанную);
- провоцируемую (индуцированную), при этом должен быть указан провоцирующий фактор. Последние могут быть идентифицированы почти при всех приступах эпизодической ПЭ типа С. В этом случае должен идти актив-

Таблица 2. Провоцирующие факторы, расположенные в порядке убывания частоты встречаемости

Эпизодическая	Рецидивирующая
Инфекции	Электролитные нарушения
Желудочно-кишечное кровотечение	Инфекции
Передозировка диуретиков	Неопределенные
Электролитные нарушения	Запоры
Запоры	Передозировка диуретиков
Неопределенные	Желудочно-кишечное кровотечение

Таблица 3. Описание ПЭ и клинические примеры

Тип	Степень	Течение	Форма	Спонтанная или индуцированная
А	МинПЭ	Скрытая	Эпизодическая	Спонтанная
	1-я			
В	2-я	Явная	Рецидивирующая	Индуцированная (указать причину)
	3-я		Персистирующая	
С	4-я			

Таблица 4. Зависимость степени ПЭ от уровня аммиака артериальной крови (West-Haven)

Степень ПЭ	Уровень аммиака артериальной крови
0-я	В норме
1-я	Увеличен до 1,33 раза от ВГН
2-я	Увеличен в 1,33–1,67 раза от ВГН
3-я	Увеличен в 1,67–2 раза от ВГН
4-я	Увеличен более чем в 2 раза от ВГН

Примечание. ВГН – верхняя граница нормы.

Таблица 5. Интерпретация результатов теста связи чисел

Время, с	Баллы	Стадия (степень) ПЭ
<40	0	Нет
41–60	1	0–I
61–90	2	I, I–II
91–120	3	II
>120	4	II–III

ный поиск провоцирующих факторов, и лечение назначается после того, как они будут найдены (табл. 2) [3, 4].

Каждый случай и приступ ПЭ должны быть описаны и классифицированы в соответствии со всеми 4 критериями, приведенными в табл. 3 [3, 4].

Недавно был предложен 5-й компонент классификации, основанный на выявлении факта наличия или отсутствия у пациента рецидивирующей печеночной недостаточности [6, 7].

Диагностика ПЭ

Диагностика ПЭ осуществляется на основании клинико-анамнестических данных и лабораторных признаков поражения печени. Для оценки жизненного прогноза пациента необходимо правильно определить степень (стадию) ПЭ, так как этот критерий входит в систему оценки тяжести цирроза – классификацию Чайлд–Пью. Важно помнить, что после появления клинически выраженной ПЭ в течение 1 года выживает 42% больных, а в течение 3 лет – всего 23% [8].

При этом диагностика 4 клинических степеней манифестной ПЭ (степени 1–4) является простой и надежной.

Однако важно в первую очередь распознать латентную ПЭ (степени 0, 0–1), которая также называется субклинической ПЭ, или минПЭ [9].

При минПЭ нельзя обнаружить клинически никакие психические или неврологические дефекты, и ни один из лабораторных параметров не может предоставить любые достоверные данные, поэтому диагностика данной степени ПЭ представляет наибольшие сложности. Тем не менее некоторые (по-прежнему обратимые) нейрофизиологические и нейропсихологические отклонения от нормы могут быть количественно определены [10]. Распознавание этой формы крайне важно, так как частота минПЭ у больных циррозом достигает 50–70%, т.е. представляет собой наиболее частое осложнение заболеваний печени вне зависимости от этиологии; кроме того, минПЭ сопровождается неадекватной реакцией пациента в экстремальных условиях, в том числе при вождении автомобиля, что сопряжено с повышенным риском создания аварийных ситуаций [4, 9].

Диагноз ПЭ устанавливают на основании клинических симптомов и клинико-лабораторных признаков нарушения функции печени. Необходимо оценить сознание, поведение, интеллект, неврологический статус (тремор, изменение почерка, психометрические тесты) [11, 12].

К клиническим проявлениям минПЭ, которые помогут заподозрить ПЭ, относятся:

- нарушение зрительного восприятия;
- снижение внимания и памяти;
- замедление процесса мышления;
- нарушение концентрации внимания;
- снижение работоспособности;
- уменьшение скорости реакции;
- раздражительность [13].

Определение уровня аммиака

У большинства пациентов с ПЭ (более 90%) уровень аммиака в крови значительно повышен (табл. 4). Вместе с тем нормальная концентрация не должна являться основанием для исключения диагноза ПЭ [4, 9].

Психометрическое тестирование

Применяется для выявления минПЭ и детализации психических нарушений при ПЭ I и II стадий (степеней) [14]. В прошлые три десятилетия было разработано 50 простых психометрических тестов скрининга (в различных комбинациях). Выделяют две группы тестов: тесты на быстроту познавательной реакции (например, тест связи чисел) и тесты на точность тонкой моторики (например, тест копирования линий или линейный лабиринт) [15].

Например, при выполнении самого известного и широко распространенного в клинической практике теста связи чисел пациент соединяет линии цифры от 1 до 25, напечатанные вразброс на листе бумаги. Оценка теста является временем, затраченным пациентом на его выполнение, включая время, необходимое для исправления ошибок (табл. 5). Чувствительность психометрических тестов в выявлении минПЭ составляет 70–80% [16].

Кроме того, в диагностике ПЭ, в частности скрытой, или минПЭ, можно использовать следующие психометрические тесты:

1. Тест исключения по алфавиту.
2. Спиральный тест Архимеда.
3. Тест блочной конструкции.
4. Тест точек и кружков.
5. Тест цветных слов.
6. Тест интервала пальцев.
7. Тест с точками.
8. Тест на распознавание почерка.
9. Тест линейного лабиринта.
10. Тест копирования линий.
11. Логический индуктивный тест.

Таблица 6. Дифференциальная диагностика ПЭ

Явная ПЭ или острая спутанность сознания	
Диабетическая	Гипогликемия, кетоацидоз, гиперосмолярная кома, лактоацидоз
Алкогольная	Интоксикация, синдром отмены (абстиненция), энцефалопатия Вернике
Лекарственная	Бензодиазепины, нейролептики, опиоиды
Нейроинфекции	
Электролитные нарушения	Гипонатриемия, гипокалиемия
Несудорожная эпилепсия	
Психиатрические нарушения	
Внутричерепное кровоотечение или инсульт	
Тяжелый медицинский стресс	Органная недостаточность или воспаление
Другие проявления	
Деменция	Первичная и вторичная
Поражения мозга	Травматические, новообразования, гидроцефалия нормального давления
Синдром обструктивного апноэ сна	

12. Тест на определения памяти для дизайна.
13. Тест чисел и символов.
14. Тест лабиринта восприятия.
15. Тест матриц Равена.
16. Тест последовательного вычитания.
17. Тест на сооружение звезды.
18. Тест пересказа текста.
19. Отслеживание геометрических фигур.
20. Тест визуальной конструкции двигателя.
21. Тест на зрительную память.
22. Тест на запоминание пары слов [17–19].

Определение критической частоты мельканий (CFF – critical flicker frequency)

Принцип определения критической частоты мельканий (КЧМ) был впервые внедрен E.Schafhäutl в 1855 г. и позднее разработан для клинического использования Л.Голдбергом в 1943 г. [20]. Этот метод с тех пор широко применяется в дифференциальной диагностике органических синдромов головного мозга. Он впервые был использован у пациентов с латентной ПЭ в 2002 г. Для диагностики ПЭ с помощью КЧМ применяется гепатоанализатор Hepatonorm™ – это прибор, дающий возможность быстро и просто провести точные, надежные и воспроизводимые анализы частоты мельканий [9]. На рис. 1 представлен внешний вид прибора.

Суть исследования состоит в следующем: пациент видит то, что ему представляется постоянным красным свечением на экране, которое на самом деле – мелькание высокой частоты (рис. 2).

Анализатор частоты мельканий вызывает инфравовальный световой стимул с определенными импульсами света заданной длины волны и яркости, который постепенно снижается начиная с частоты 60 Гц. Инфравовальный стимул гарантируется вогнуто-выпуклой системой линз, которая ведет аккомодацию глаза к виртуальной картине источника света. Во время проведения исследования частота красного света, который изначально генерируется как высокочастотный импульс (60 Гц), создает у пациента ощущение постоянного света, постепенно уменьшается до того момента, пока не сменяется мельканием. Больному необходимо отметить это изменение нажатием кнопки. КЧМ, на которой данное восприятие меняется, измеряется несколько раз после этапа практики, и высчитывается среднее значение 8–9 результатов измерений. Это среднее значение и называется КЧМ и используется для оценки тяжести ПЭ [9, 21–23].

Мелькание, как правило, определяется тестируемыми людьми при значениях более 42 Гц с индивидуальными вариациями. У пациентов с минПЭ это происходит ниже

Рис. 1. Внешний вид гепатоанализатора Hepatonorm™.



Рис. 2. Красное свечение на экране, которое видит пациент во время исследования КЧМ.



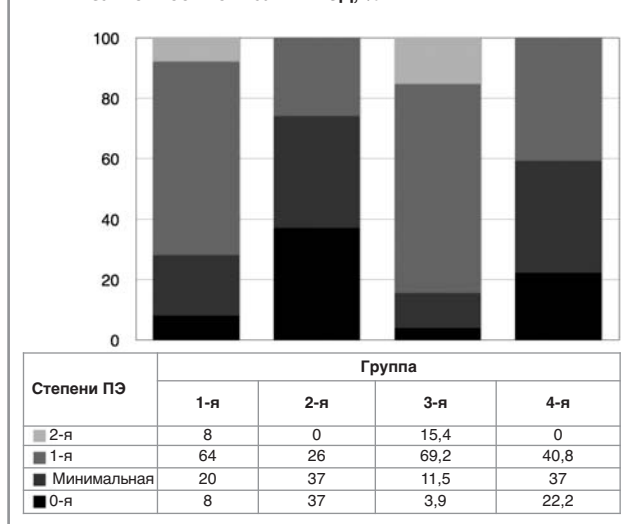
39 Гц (критическая величина), при 1-й степени ПЭ – при значениях 35,9–32 Гц, 2-й степени ПЭ – 31,9–28 Гц, 3-й степени ПЭ – при значениях ниже 27,9 Гц [9].

Применение в комплексной диагностике гепатоанализатора позволяет улучшить точность диагностики за счет того, что значительное снижение КЧМ происходит при прогрессировании ПЭ. Кроме того, определение КЧМ тесно коррелирует с другими методами диагностики ПЭ – электроэнцефалографией, уровнем аммиака сыворотки крови и психометрическими тестами. Чувствительность и специфичность измерения частоты мельканий с критической величиной в 39 Герц дают практически 100% диагноз клинической ПЭ. Очень важным фактором, который позволяет рекомендовать применение данного метода исследования в клинической практике, является то, что определение КЧМ позволяет достоверно диагностировать не только манифестные стадии, но и минимальную (доклиническую) степень ПЭ, что дает возможность при исследова-

Таблица 7. Распределение степеней ПЭ в зависимости от локализации опухоли у больных РМЖ и РЯ

Степени ПЭ	Локализация опухоли					
	РЯ (n=52)		РМЖ (n=53)		Всего (n=105)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2-я	2	3,85	4	7,54	6	5,71
1-я	23	44,23	29	54,72	52	49,52
МинПЭ	15	28,84	13	24,53	28	26,67
0-я	12	23,08	7	13,21	19	18,10

Рис. 3. Распределение степеней ПЭ по группам у больных РМЖ и РЯ в зависимости от наличия СД, %.



нии в динамике своевременно и адекватно ее корректировать и контролировать эффективность лечения [9].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика ПЭ основывается на исключении других неврологических и соматических заболеваний и интоксикаций [2]. Поскольку специфические особенности, которые позволяли бы дифференцировать ПЭ от других дисметаболических энцефалопатий, отсутствуют, принципиально важно исключить иные причины нарушения сознания больного.

При проведении дифференциальной диагностики следует рассмотреть общие расстройства, изменяющие уровень сознания, и признаки, характерные для данных видов расстройств (EASL, 2014); табл. 6.

Наиболее часто приходится дифференцировать ПЭ и печеночную кому от нарушений мозгового кровообращения, уремии, хлоруремической, алкогольной и других ком. Обычно больших дифференциально-диагностических трудностей не возникает, так как у больных с ПЭ, как правило, имеются желтуха, печеночный запах изо рта, соответствующие указания в анамнезе на заболевания печени, токсические гепатотропные воздействия. Необходимо учитывать также и результаты лабораторных исследований [3].

В 2010–2017 гг. на базе ревматологического отделения ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А.Семашко» и отделения химиотерапии (ХТ) ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер им. В.М.Ефетова» было проведено исследование.

Цель исследования – изучить частоту встречаемости и степени ПЭ при развитии лекарственных поражений печени (ЛПП) во время проведения ХТ у больных раком молочной железы (РМЖ) и раком яичников (РЯ) и пациентов с ревматоидным артритом (РА), получающих длитель-

ную терапию метотрексатом, в зависимости от наличия сахарного диабета (СД), и оценить эффективность лечения ПЭ при помощи L-орнитин-L-аспартата (LOLA).

Материалы и методы

В группы исследований вошли 52 пациентки с РЯ и 53 – с РМЖ, у которых на фоне ХТ развились ЛПП, а также 88 пациентов с РА, у которых ЛПП развились на фоне длительной (более 5 лет) терапии метотрексатом.

Диагноз ЛПП устанавливался на основании следующих критериев:

- 1) анамнез (четкая временная связь между началом проведения ХТ или терапии метотрексатом и клинико-лабораторной картиной заболевания, регресс симптоматики после ее отмены);
- 2) исключение другой возможной этиологии поражения печени (исключение вирусных и наследственных заболеваний печени, исключение употребления алкоголя в клинически значимых дозах);
- 3) данные клинико-лабораторных методов исследования (повышение уровня АЛТ/АСТ и/или щелочной фосфатазы более 2 норм) [24, 25].

Степень ПЭ определялась с помощью шкалы West Haven и теста на КЧМ с использованием гепатоанализатора Hepatonorm™ (Германия) на 0 (исходно) и 8-й (по окончании лечения) неделях исследования.

Пациентам с ПЭ в комплекс лечения был добавлен LOLA по 1 пакету гранул, предварительно растворенных в 200 мл жидкости, 3 раза в сутки, на протяжении 8 нед.

LOLA является стабильной солью двух аминокислот. L-орнитин стимулирует метаболизм мочевины, что приводит к катаболизму аммиака. LOLA обладает двойным механизмом за счет встраивания обеих аминокислот в орнитинный цикл. LOLA повышает толерантность к белку и имеет анаболическое действие, увеличивает энергетический потенциал клеток, усиливает утилизацию молочной кислоты.

Результаты и их обсуждение

При проведении теста на КЧМ для определения степени ПЭ в группах пациенток с РМЖ и РЯ было выявлено (табл. 7), что в 81,9% случаев зарегистрирована ПЭ той или иной степени, что подчеркивает значение проведения теста на КЧМ у онкогинекологических пациенток. Чаще всего регистрировалась ПЭ 1-й степени (49,52%), второй по частоте встречаемости оказалась минПЭ – она наблюдалась в 26,67% случаев. Если говорить о ПЭ 2-й степени, то в целом она регистрировалась у 5,71% пациенток, но в группе больных РМЖ она выявлялась почти в 2 раза чаще (в 1,96 раза), чем в группе пациенток с локализацией опухоли в яичниках (7,54% против 3,85% соответственно).

Для изучения влияния СД на течение ЛПП пациентки были разделены на следующие группы: в 1-ю группу вошли 25 больных РЯ и сопутствующим СД 2-го типа; во 2-ю – 27 больных РЯ без СД; в 3-ю – 26 больных РМЖ и сопутствующим СД 2-го типа; в 4-ю – 27 пациенток с РМЖ без СД.

Распределение степеней ПЭ по группам при учете такого фактора риска, как СД, выглядело следующим образом (рис. 3).

Таблица 8. Степени ПЭ в зависимости от сопутствующего СД в группе пациентов с РА

Степень ПЭ	1-я группа (n=44) – с СД 2-го типа		2-я группа (n=44) – без СД	
	абс.	%	абс.	%
1-я	24	54,55	0	0
МинПЭ	15	34,09	28	63,64
0-я (норма)	5	11,36	16	36,36

Как видно из представленных на рис. 3 данных, СД оказывал влияние и на степень ПЭ: так в группах пациенток с сопутствующим СД (в 3-й группе – больных РМЖ и 1-й группе – больных РЯ) была зарегистрирована наибольшая частота встречаемости ПЭ 1-й степени (69,2% в 3-й группе и 64,0% – в 1-й) против 26% во 2-й группе (РЯ без СД) и 40,8% в 4-й группе (РМЖ без СД). С одинаковой частотой встречалась минПЭ в группах с СД (по 37,0% соответственно). Все это позволяет сделать вывод о том, что СД отрицательно влияет на развитие ПЭ и приводит к большей степени выраженности ПЭ, что необходимо учитывать при назначении терапии сопровождения данной категории больных.

После 8 нед терапии LOLA ни у одной из онкогинекологических пациенток не была зарегистрирована ПЭ 1 и 2-й степени, у 23,08% больных РЯ и 20,75% – РМЖ была выявлена минПЭ, у оставшихся женщин после лечения тест на КЧМ показал нормальные результаты, что говорит об отсутствии ПЭ.

Степени ПЭ в группе пациентов с РА, получающих длительную терапию метотрексатом (n=88), распределились следующим образом (рис. 4): примерно у 1/2 была выявлена минПЭ – 43 (48,86%); ПЭ 1-й степени отмечалась у 24 (27,27%) человек, и только у 21 (23,87%) больного в группе РА были получены нормальные результаты теста на КЧМ, свидетельствующие об отсутствии ПЭ.

В зависимости от наличия или отсутствия сопутствующего СД группы пациентов с РА были поделены поровну (по 44 человека в каждой). Итак, в 1-ю группу вошли пациенты с сопутствующим СД 2-го типа, во 2-ю (n=44) – без СД.

Как видно из табл. 8, у большей части пациентов 1-й группы (т.е. группы с сопутствующим СД) была зарегистрирована ПЭ 1-й степени (54,55%), в то время как ни у одного из обследуемых больных 2-й группы (т.е. без СД) не была выявлена ПЭ 1-й степени. Во 2-й группе преобладали пациенты с минПЭ (они составили 63,64% от общего числа пациентов данной группы). Оставшаяся часть пациентов 2-й группы (36,36%) показала нормальные значения теста на КЧМ, свидетельствующие об отсутствии ПЭ. Таких больных было в 3,2 раза больше, чем пациентов с ПЭ 0-й степени в 1-й группе.

Данные исследований доказывают тот факт, что СД является фактором риска ЛПП и оказывает отрицательное влияние на степень ПЭ.

После 8 нед лечения в группе больных РА ни у одного человека не регистрировалась ПЭ 1-й степени, у 20 (22,73%) была выявлена минПЭ, и у большинства (77,27%) при проведении контрольного исследования на КЧМ получены нормальные результаты, свидетельствующие об отсутствии ПЭ (рис. 5).

По результатам исследования разработан и применен способ диагностики ПЭ: патент №70779. UA. А61К 36/00, А61К 35/00 «Способ диагностики печеночной энцефалопатии» (Украина), патент №164771. RU. А61К 36/00, А61К 35/00 «Способ диагностики печеночной энцефалопатии» (Россия).

Выводы

ПЭ (в частности, минПЭ) – частое проявление ЛПП и в группе пациентов с РА, длительно получающих терапию метотрексатом, и группе женщин, проходящих курсы ХТ

Рис. 4. Распределение степеней ПЭ в группе пациентов с РА до лечения, %.

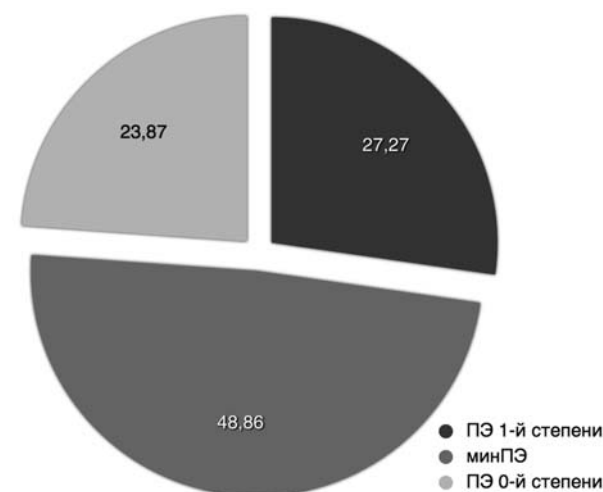
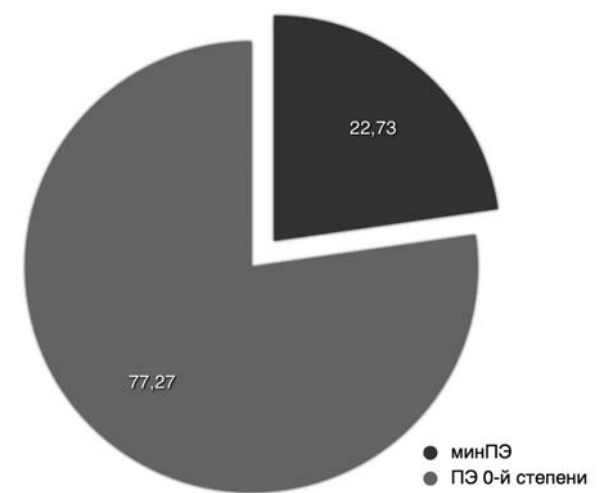


Рис. 5. Распределение степеней ПЭ в группе пациентов с РА после лечения LOLA, %.



по поводу РМЖ и РЯ. СД остается фактором риска ЛПП, отрицательно влияющим на степень ПЭ. Лечение LOLA на протяжении 8 нед доказало свою эффективность в купировании проявлений ПЭ, что подтверждается результатами теста на КЧМ, который позволяет достоверно диагностировать не только манифестные стадии, но и минимальную (доклиническую) степень ПЭ.

Литература/References

- Lockwood AH. Hepatic Encephalopathy. Neurology and General Medicine. Fourth ed. Ed. by M.J.Aminoff. Ch. 14. Philadelphia, 2008; p. 265–79.
- Павлов Ч.С., Дамулин И.В., Ивашкин В.Т. Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика, терапия. РЖГГК. 2016; 1: 44–53. / Pavlov CH.S., Damulin I.V., Ivashkin V.T. Pechenoch'naya ehncefalopatiya: patogenez, klinika, diagnostika, terapiya. RZHGGK. 2016; 1: 44–53. [in Russian]

3. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol* 2014.
4. Кляритская И.Л., Максимова Е.В., Григоренко Е.И. Печеночная энцефалопатия при хронических заболеваниях печени: клинические практические рекомендации (часть I). *Крымский терапевт. журн.* 2015; 4 (27): 28–35. / Klyaritskaia I.L., Maksimova E.V., Grigorenko E.I. Pechenochnaia entsfalopatiia pri khronicheskikh zabolevaniakh pecheni: klinicheskie prakticheskie rekomendatsii (chast' I). *Krymskii terapevt. zhurn.* 2015; 4 (27): 28–35. [in Russian]
5. Кляритская И.Л., Максимова Е.В., Стилиди Е.И. Печеночная энцефалопатия при хронических заболеваниях печени: клинические практические рекомендации (часть II). *Крымский терапевт. журн.* 2016; 1 (28): 28–34. / Klyaritskaia I.L., Maksimova E.V., Stilidi E.I. Pechenochnaia entsfalopatiia pri khronicheskikh zabolevaniakh pecheni: klinicheskie prakticheskie rekomendatsii (chast' II). *Krymskii terapevt. zhurn.* 2016; 1 (28): 28–34. [in Russian]
6. Cordoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2011; 54:1030–40.
7. Cordoba J, Ventura-Cots M, Simon-Talero M et al. CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Hepatol* 2014; 60: 275–81.
8. Kaplan PW, Rossetti AO. EEG patterns and imaging correlations in encephalopathy: encephalopathy part II. *J Clin Neurophysiol* 2011; 28: 233–51.
9. Кляритская И.Л., Максимова Е.В. Изучение корреляции нового метода диагностики печеночной энцефалопатии (критической частоты мельканий) с клинико-лабораторными методами у онкобольных на химиотерапии. *Крымский терапевт. журн.* 2010; 1 (2): 148–52. / Klyaritskaia I.L., Maksimova E.V. Izuchenie korrelyatsii novogo metoda diagnostiki pechenochnoi entsfalopatii (kriticheskoi chastoty mel'kaniy) s kliniko-laboratornymi metodami u onkobil'nykh na khimioterapii. *Krymskii terapevt. zhurn.* 2010; 1 (2): 148–52. [in Russian]
10. Bajaj JS, Schubert CM, Heuman DM et al. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2010; 138: 2332–40.
11. Riggio O, Ridola L, Pasquale C et al. Evidence of persistent cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 181–3.
12. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K et al. Hepatic encephalopathy – definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35: 716–21.
13. Amodio P, Montagnese S, Gatta A, Morgan MY. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004; 19: 253–67.
14. Montagnese S, De Pitta C, De Rui M et al. Sleep-wake abnormalities in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2014; 59: 705–12.
15. Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: implications for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2009; 50: 2014–21.
16. Bajaj JS, Pinkerton SD, Sanyal AJ, Heuman DM. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology* 2012; 55: 1164–71.
17. Lauridsen MM, Thiele M, Kimer N, Vilstrup H. The continuous reaction times method for diagnosing, grading, and monitoring minimal/covert hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2013; 28: 231–4.
18. Bajaj JS, Hafeezullah M, Franco J et al. Inhibitory control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2008; 135: 1591–600.
19. Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy – an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 739–47.
20. Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Critical flicker frequency: diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2007; 47: 67–73.
21. Bajaj JS. Management options for minimal hepatic encephalopathy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008; 2: 785–90.
22. Romero-Gomez M, Cordoba J, Jover R et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007; 45: 879–85.
23. Lauridsen MM, Jepsen P, Vilstrup H. Critical flicker frequency and continuous reaction times for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy: a comparative study of 154 patients with liver disease. *Metab Brain Dis* 2011; 26: 135–9.
24. Кляритская И.Л., Максимова Е.В. Поражение печени у пациентов с сахарным диабетом. *Крымский терапевт. журн.* 2010; 2 (2): 8–13. / Klyaritskaia I.L., Maksimova E.V. Porazhenie pecheni u patsientov s sakharnym diabetom. *Krymskii terapevt. zhurn.* 2010; 2 (2): 8–13. [in Russian]
25. Максимова Е.В. Лекарственные поражения печени у больных раком молочной железы и раком яичников при различных режимах химиотерапии. *Крымский терапевт. журн.* 2011; 1: 89–92. / Maksimova E.V. Lekarstvennye porazheniia pecheni u bol'nykh rakom molochnoi zhelezy i rakom yaichnikov pri razlichnykh rezhimakh khimioterapii. *Krymskii terapevt. zhurn.* 2011; 1: 89–92. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Максимова Елена Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) фак-та подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования МА им. С.И.Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И.Вернадского». E-mail: HelenMaksimovatt@mail.ru

Кляритская Ирина Львовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) фак-та подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования МА им. С.И.Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И.Вернадского»

Overlap-синдром функциональных нарушений: факторы риска и обоснование лечения

С.С.Вялов✉

Клиника GMS. 121099, Россия, Москва, 1-й Николощеповский пер., д. 6, стр. 1

✉doctor@vyalov.com

Представлен анализ данных о распространенности, факторах риска и этиопатогенетических факторах функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и их сочетаний, а также подходах к терапии и вторичной профилактике. Распространенность изолированных функциональных нарушений следует оценивать как высокую. В литературе имеются разрозненные данные, подтверждающие значительное нарушение качества жизни у пациентов с изолированными функциональными нарушениями. Изучены отдельные факторы риска развития функциональных нарушений ЖКТ. Обобщены данные о симптоматической терапии функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. Распространенность функциональных нарушений и overlap-синдрома в России не определена, факторы риска и этиопатогенеза сочетанных функциональных нарушений требуют изучения, единый подход к терапии не сформирован, а вторичная профилактика абсолютно не разработана.

Ключевые слова: распространенность, факторы риска, этиопатогенез, overlap-синдром, функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, лечение, профилактика.

Для цитирования: Вялов С.С. Overlap-синдром функциональных нарушений: факторы риска и обоснование лечения. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 117–121. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180083

Review

Functional disturbances overlap-syndrome: risk factors and therapy rationale

S.S.Vialov✉

GMS Clinic. 121099, Russian Federation, Moscow, 1-i Nikolshchepovskii per., d. 6, str. 1

✉doctor@vyalov.com

Abstract

Analysis of data on prevalence, risk factors and etiopathogenic factors of functional gastrointestinal disorders (FGID) and their combinations as well as of treatment and secondary prevention approaches is presented. Isolated functional disorders prevalence should be estimated as high. Scattered literature data confirming that life quality is reduced considerably in patients with isolated functional disorders are available. Certain risk factors of FGID are studied. Data on symptomatic therapy of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome are summarized. Prevalence of functional disorders and overlap-syndrome in Russia has not been estimated. Risk factors and etiopathogenesis of combined functional disorders require further investigation, a unified approach to the treatment is not defined, and secondary prevention is not developed.

Key words: prevalence, risk factors, etiopathogenesis, overlap-syndrome, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, treatment, prevention.

For citation: Vialov S.S. Functional disturbances overlap-syndrome: risk factors and therapy rationale. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 117–121. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180083

Наиболее значимыми функциональными нарушениями являются функциональная диспепсия (ФД), которая широко распространена в популяции, по данным разных авторов средняя распространенность находится в пределах 17–35%, и синдром раздраженного кишечника (СРК), распространенность которого оценивается в 16,6–35,5%. Однако тактика ведения данных групп пациентов, в особенности с сочетанием ФД и СРК, так называемым overlap-синдромом, представляет определенные трудности. Существует неопределенность в отношении факторов риска развития функциональных нарушений, также не изучены причины и риски для перекреста функциональных нарушений. Нет доступных рекомендаций по патогенетической терапии и профилактическим мероприятиям. В связи с этим целью работы явился анализ данных о распространенности, факторах риска и этиопатогенетических факторах функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и их сочетаний, а также подходах к терапии и вторичной профилактике.

Распространенность и факторы риска функциональной диспепсии

Большой метаанализ A.Ford и соавт., включающий более 312 тыс. пациентов из 306 исследований в соответствии с Римскими критериями последнего пересмотра определил общую распространенность ФД у 21% населения. При

этом распространенность была достоверно выше среди женщин (отношение шансов – ОШ 1,24; 95% доверительный интервал – ДИ 1,13–1,36), курильщиков (ОШ 1,25; 95% ДИ 1,12–1,40), пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (ОШ 1,59; 95% ДИ 1,27–1,99) или имеющих хеликобактерную инфекцию (ОШ 1,18; 95% ДИ 1,04–1,33). В качестве наиболее частых симптомов определены абдоминальная боль и дискомфорт в эпигастрии у 20% больных (95% ДИ 16,3–24,8%). В то же время данные S.Kim и соавт. в другой популяции оценивают распространенность ФД в 10,3% и выделяют женский пол (ОШ 1,58; 95% ДИ 1,14–2,21) и низкий уровень образования (ОШ 1,45; 95% ДИ 1,01–2,07) в качестве факторов риска, а также возраст моложе 60 лет (ОШ 2,90; 95% ДИ 1,06–7,94) среди женщин [1, 2].

Перекрестное проспективное исследование I.Aziz и соавт. оценивает распространенность ФД среди 6200 больных как высокую, отмечая значительное ухудшение качества жизни (КЖ) у этой группы пациентов, большую степень соматизации, ассоциированные как с постпрандальным дистресс-синдромом, так и с эпигастральным болевым синдромом. Особую группу больных составили пациенты с сочетанием ФД и СРК, а также с сочетанием функциональной изжоги и СРК, что достоверно ухудшает КЖ при многовариантном анализе. Исследование L.Eusebi и соавт., включающее более 14 тыс. пациентов, сообща-

ет о высокой распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) при ФД. Около 44% пациентов с ФД имеют симптомы ГЭРБ (95% ДИ 35,1–52,9%), а относительный риск ФД для пациентов с ГЭРБ составил 6,94 (95% ДИ 4,33–11,1%). Степень перекреста симптомов для ФД и ГЭРБ составила 25,9% (95% ДИ 19,9–32,4%) [3, 4].

В отечественных публикациях за последние годы в доступных источниках не было найдено данных о распространенности функциональных нарушений верхних отделов пищеварительной системы. Более старые отечественные данные указывают на ориентировочную распространенность ФД – порядка 18–40% населения. Кроме того, более старые работы выполнены с учетом Римских критериев III пересмотра, которые на текущий момент времени утратили силу и заменены Римскими критериями IV пересмотра от 2016 г.

Таким образом, точных данных по распространенности ФД в разных группах населения нет, но высокая распространенность в общей популяции является очевидной и представляет актуальность на сегодняшний день. На основании анализа публикаций последних лет можно заключить, что, несмотря на высокую распространенность ФД, мнения разных авторов относительно факторов риска расходятся. Таким образом, распространенность ФД в нашей стране не оценена, крайне актуальна и должна являться предметом дальнейшего изучения.

Распространенность и факторы риска синдрома раздраженного кишечника

Глобальное исследование A.Sperber и соавт., включающее более 288 тыс. больных, показало высокую распространенность СРК, до 35,5% при этом – с высокой гетерогенностью данных. Исследование R.Chatila и соавт. показало распространенность СРК у 20,1% в общей популяции. Данные, полученные A.Althaus и соавт. в немецкой популяции на более 2400 больных, подтверждают высокую распространенность СРК, составляющую 16,6% больных из общей популяции. При этом факторами риска служили предшествующий эпизод инфекционной диареи путешественников (ОШ 1,76; 95% ДИ 1,34–2,31), высокая степень соматизации (ОШ 1,15; 95% ДИ 1,07–1,23), усиление степени ипохондрии (ОШ 2,04; 95% ДИ 1,54–2,70), усиление диареи при стрессе (ОШ 3,88; 95% ДИ 3,21–4,68) и собственно перенесенный эпизод стресса (ОШ 1,43; 95% ДИ 1,04–1,99) [5–7].

Другие данные, полученные R.Yamamoto и соавт. на более 98 тыс. больных, также показывают высокую распространенность СРК, достигающую 18,6%. При этом не было обнаружено достоверных различий по полу и клиническому варианту СРК. В то время как исследование F.Klem и соавт., собравшее более 21 тыс. пациентов за 10 лет наблюдения, определило распространенность постинфекционного СРК в течение 1 года после перенесенного энтерита как 10,1% (95% ДИ 7,2–14,1) и 14,5% (95% ДИ 7,7–25,5) спустя 1 год после перенесенного энтерита [8, 9].

Исследование N.De Bortoli и соавт. на почти 700 пациентах показало достоверно более высокую распространенность функциональной изжоги среди пациентов с СРК по сравнению с пациентами с ФД. Так, у 33% больных с СРК имеется дополнительное функциональное нарушение. Интересными представляются данные M.Paudel и соавт., сообщающие о частоте выявления органических заболеваний у 27,8% пациентов с СРК, тем не менее полностью соответствующих Римским критериям. Среди обнаруживаемых изменений описываются неспецифический колит у 7,1% пациентов, эрозии тонкой кишки у 5% больных, полипы и дивертикулы – у 5,7 и 2,1% соответственно [10, 11].

Анализ публикаций последних лет показал высокую распространенность СРК, однако данные разных авторов в

значительной степени отличаются. Несмотря на наличие множества работ, посвященных изучению факторов риска и групп риска развития СРК, мнения исследователей разнятся. Единый подход во мнении в отношении факторов риска и этиологических факторов просматривается только при постинфекционном СРК, а по другим вариантам СРК, очевидно, недостаточно научных работ.

При анализе доступной нам отечественной литературы последних лет в ней практически не встречаются работы российских ученых, посвященные изучению распространенности функциональных нарушений нижних отделов пищеварительной системы, что, без сомнения, предполагает актуальность данного направления и необходимость дальнейшего изучения.

Распространенность и факторы риска overlap-синдрома

Научные публикации последних лет посвящены сочетанию в реальной клинической практике нескольких патологических состояний, этот феномен получил название «overlap-синдром», или «перекрест функциональных нарушений», и был впервые закреплён в Римских критериях IV пересмотра [12].

Исследование M.Von Wulffen и соавт. оценивает реальную распространенность синдрома перекреста, считая наиболее частым состоянием сочетание разных клинических ФД и СРК, до 64% случаев. Исследование N.De Bortoli и соавт. оценивает распространенность сочетания ГЭРБ при ФД по данным эндоскопии в 12–15%. Сочетание ГЭРБ при СРК на основании данных опросников – до 79% случаев и по данным эндоскопии – до 74% [13, 14].

Большое исследование A.Ford и соавт. показало высокую частоту синдрома перекреста функциональных нарушений, проанализировав данные почти 23 500 больных, включенных в 239 научных работ. По полученным данным распространенность ФД составила 27% (95% ДИ 23–31%), а распространенность СРК в сочетании с ФД – 37% (95% ДИ 30–45%). Определенный в исследовании относительный риск СРК у пациентов с ФД составил 8 (95% ДИ 5,74–11,16). Степень перекреста 2 наиболее распространенных функциональных нарушений в разных подгруппах колеблется от 15 до 42%. Пациенты с ФД имеют в 8 раз большую частоту распространенности СРК по сравнению с популяцией. Эти данные о высокой распространенности подтверждаются и материалами других авторов. В своем национальном исследовании, включающем 100 тыс. пациентов, S.Rasmussen и соавт. показали общую распространенность ГЭРБ, ФД и СРК у 11,2, 7,7 и 10,5% населения, а среди пациентов перекрест 2 нарушений у 30,7% и всех 3 нарушений – у 6,5%. Так, работа M.Kaji и соавт., включающая 2680 пациентов, делает вывод о наличии синдрома перекреста функциональных нарушений у 46,9% пациентов с ГЭРБ, 47,6% пациентов с ФД, 34,4% пациентов с СРК [15–17].

Несмотря на ограниченное число работ по перекрестным нарушениям, все авторы сходятся во мнении в отношении их высокой распространенности, значительного влияния на КЖ, что требует дальнейшего изучения. Сочетание функциональных нарушений в значительной степени снижает КЖ больных.

При этом этиологические факторы развития перекреста функциональных нарушений остаются недостаточно изученными. Также не изучены этиопатогенетические факторы, приводящие к сочетанию функциональных нарушений и органической патологии, особенно для настолько распространенных в настоящее время сочетаний хронического гастрита с ФД или СРК.

В доступной для изучения и анализа отечественной научной литературе последних лет отсутствуют публикации, посвященные изучению распространенности изолированных функциональных нарушений ЖКТ, а также их сочета-

ний. Более старые работы представлены ограниченным числом исследований, выполненных на основании утративших силу критериев диагностики функциональных нарушений, и изучают лишь изолированные функциональные нарушения без учета актуального на сегодняшний день overlap-синдрома, т.е. перекреста функциональных нарушений.

Качество жизни при изолированных и сочетанных функциональных нарушениях

Высокая распространенность функциональных нарушений ЖКТ, в особенности среди лиц молодого возраста и трудоспособного населения, в значительной степени нарушает КЖ этой группы пациентов, что сказывается на их социальной адаптации и повышает частоту психологической коморбидности. По этой причине оценка КЖ является неотъемлемой частью оценки эффективности терапии для данной категории больных.

По результатам исследований КЖ значимо нарушается при всех клинических вариантах функциональных нарушений, независимо от их локализации и пораженного органа. Работа A.Shetty и соавт. выводит на первый план снижение уровня самочувствия за счет болевого синдрома у 98,4% пациентов, уменьшение регулярной ежедневной активности – 66,2%, повышение тревожности или усиление депрессии – 70,6%, ограничение мобильности – 22,7% и повышенные требования к уходу за собой – 10,9%. Исследование Y.Li и соавт. сообщает о достоверно значительном снижении КЖ у пациентов с ФД. Многофакторная регрессия показала достоверное снижение индекса массы тела, способности к обучению, нарушение сна и возрастание тревожности в группах пациентов с ФД против пациентов без ФД и возрастание КЖ при проведении терапии [18, 19].

Работы J.Matsuzaki и соавт., сравнивающие в одном исследовании рабочих с ФД и без ФД, а в другом исследовании пациентов с ФД между собой в зависимости от степени тяжести диспепсии, показали прямую связь между наличием ФД и нарушением сна. Кроме этого, при наличии ФД снижаются продуктивность работы и недельная производительность труда, а наличие диспепсии усиливает симптомы рефлюксной болезни и СРК. Исследование S.Kim и соавт. демонстрирует снижение качества сна у пациентов со всеми функциональными нарушениями, в том числе изолированной ФД, изолированным СРК, сочетанием ФД и СРК. Данные более 2 тыс. пациентов показали достоверную ассоциацию ФД с нарушением качества сна (ОШ 2,68; 95% ДИ 1,43–5,01) и дневной сонливостью (ОШ 2,21; 95% ДИ 1,14–4,30) в сравнении со здоровыми. Перекрест функциональных нарушений ФД и СРК в еще большей степени нарушает КЖ, так, страдает качество сна (ОШ 3,88; 95% ДИ 1,83–8,19), появляются дневная сонливость (ОШ 2,47; 95% ДИ 1,01–5,67) и бессонница (ОШ 2,84; 95% ДИ 1,39–5,82) в сравнении со здоровыми. Однако работа I.Nantoro и соавт. показала, что выбор инструмента оценки КЖ и исследуемая популяция в значительной степени влияют на результаты исследований [20–22].

Нарушение КЖ у пациентов с СРК, по данным A.Frandemark и соавт., полученным на более 500 пациентах, определило значительное снижение ежедневной активности и возрастание тревожности в отношении симптомов, снижение рабочей продуктивности, общую усталость ($R^2 = 0,50$; $p < 0,05$), а также независимую от желудочно-кишечных симптомов неявку на работу ($R^2 = 0,23$; $p < 0,05$) и увеличение степени тяжести соматических симптомов ($R^2 = 0,38$; $p < 0,05$). Исследование E.Hollister и соавт., проведенное на пациентах с СРК с преобладанием запоров, также показало значительное снижение КЖ, связанное с усилением внекишечных болей, частотой и консистенцией стула, а также срочностью позывов к дефекации [23, 24].

Другое исследование, M.Korczynska и соавт., подтверждает данные ряда авторов и отмечает возрастающую частоту депрессии у пациентов с СРК в связи с ухудшением КЖ и необходимостью вовлечения самого пациента в лечебный процесс. Также оценивались дисфория, влияние на ежедневную активность, обеспокоенность состоянием здоровья, необходимость избегания продуктов питания, социальные отношения и сексуальная активность. По всем критериям была обнаружена достоверная прямая корреляция, кроме обратной корреляции в отношении обеспокоенности состоянием здоровья и возрастом. По данным ряда авторов, I.Aziz и соавт., K.Hulme и соавт., ощутимый вклад в КЖ дают формат общения врача с пациентом и возможность быть на связи с доктором вне консультации в клинике [25–27].

Наибольший интерес представляет изменение КЖ у пациентов с сочетанными нарушениями, а именно – сочетаниями функциональных нарушений или функциональных нарушений с органической патологией. Исследование S.Lee и соавт. оценивало КЖ более 200 пациентов с функциональными нарушениями и эрозивным эзофагитом (ЭЭ) или неэрозивной ГЭРБ (НГЭРБ), что показало значительный вклад ФД в усиление симптоматики ГЭРБ и снижение КЖ по опроснику SF-36 (The Short Form-36): при НГЭРБ и ФД против изолированной НГЭРБ – 59 против 72 баллов, при ЭЭ и ФД против изолированной ФД – 53,2 против 73,1 соответственно. Исследование Z.Yi и соавт., которое оценивало КЖ при сочетании СРК и ФД разными инструментами, продемонстрировало, что пациенты с синдромом перекреста функциональных нарушений чаще вынуждены обращаться к врачам и имеют более выраженную тревожность и депрессию по сравнению с пациентами с изолированными функциональными нарушениями. Так, пациенты с СРК и ФД в 80 и 76% случаев имели тревожность и депрессию против 51,4 и 48,6% по сравнению с пациентами с ФД ($p < 0,05$). Исследование, проведенное J.Vu и соавт. на более чем 900 пациентах с функциональными нарушениями ЖКТ и внекишечной коморбидностью, показало влияние коморбидности на тяжесть функциональной симптоматики достоверно по каждому из симптомов и каждому из заболеваний [28–30].

Как видно из научных работ последних лет, методы оценки КЖ различны у разных исследователей, что затрудняет проведение качественного сравнительного анализа между работами разных авторов. Тем не менее подавляющее большинство работ демонстрируют значительное снижение КЖ как у пациентов с ФД, так и с СРК, при этом возрастает роль психологической и соматической коморбидности. Однако общее число исследований, посвященных overlap-синдрому функциональных нарушений ЖКТ, крайне ограничено, что наглядно демонстрирует острую необходимость дальнейшего изучения.

В доступной отечественной литературе последних лет содержится крайне скудное число работ, посвященных КЖ пациентов с функциональными нарушениями в принципе, и отсутствуют работы по сочетанию функциональных нарушений. В связи с отсутствием работ, выполненных с применением новых Римских критериев IV пересмотра, следует считать данную проблему крайне актуальной и практически не разработанной.

Современные подходы и методы терапии функциональных нарушений

Современная концепция подхода к терапии функциональных нарушений ЖКТ, в том числе СРК и ФД, строится на симптоматической коррекции. Выработанная на текущем этапе Римскими критериями тактика терапии функциональных нарушений строится на симптоматической коррекции нарушений и действии на конечные этапы патогенеза симптомов. Так, при ФД рекомендована терапия ин-

гибаторами протонной помпы, угнетающими кислотопroduкцию слизистой желудка, в то время как убедительных данных о ее повышении как факторе патогенеза нет [31].

Известные в патогенезе нарушения моторики верхних отделов, возникающие при диспепсии, корректируются назначением прокинетиков, ингибирующих ацетилхолинэстеразу и взаимодействующих с дофаминовыми рецепторами, что приводит к нормализации нарушенной моторики. При выраженном эпигастральном болевом синдроме предполагается использование трициклических антидепрессантов, однако их эффективность, вероятно, связана с центральным действием и подтверждена только для одного из клинических вариантов диспепсии [32].

Изучаются терапевтические возможности агонистов серотониновых рецепторов, прукалоприда и мосаприда, тем не менее в клинических исследованиях они не показывают значимой эффективности. Исследования прокинетика акотиамида показывают разные результаты в зависимости от группы пациентов и генетического полиморфизма, что не предоставляет для клинической практики реального инструмента. Агонисты грелина (улимогрелин и реламогрелин), агонисты мотилина (камицинал), антагонисты холецистокинина (локсиглумид и декслоксиглумид) находятся на стадии фундаментальных исследований, показывают неоднозначные результаты и далеки от внедрения в реальную клиническую практику, особенно в нашей стране. В разработке находятся препараты, взаимодействующие с каннабиноидными рецепторами, катионными каналами, и агонисты ванилоидных рецепторов [33, 34].

Анализ литературы выявил, что терапевтические возможности в отношении изменения фундальной релаксации желудка весьма ограничены, и нет доступных препаратов для ее эффективной коррекции, за исключением небольшого числа работ по STW5. Также не разработана терапевтическая тактика для коррекции воспалительных нарушений и иммунной активации в слизистой оболочке желудка. В литературе представлено ограниченное число работ по проблеме эозинофильной инфильтрации двенадцатиперстной кишки и блокированию тучных клеток [35].

При анализе рекомендуемых средств терапии СРК также используется симптоматический подход в зависимости от доминирующего нарушения стула, что создает огромные практические сложности в ведении пациентов с чередующимися нарушениями, а также с сочетанной патологией. Однако в доступной литературе нет рекомендаций по тактике ведения пациентов с чередующимися нарушениями, что представляется крайне важным с практической точки зрения и требует выработки клинического алгоритма ведения таких больных [36].

Изучается терапевтический потенциал препаратов, связывающих желчные кислоты в кишечнике (холестирамин, колевеселам), агонистов опиатных рецепторов (лоперамид, элюксадолин), антагонистов 5-НТ рецепторов 3-го типа (ондансетрон, алосетрон, рамосетрон), невсасывающихся антибиотиков (рифаксимин), месалазина, энтеросорбентов, глутамин, прегабалина, Н₁-блокаторов (эбастин) и спазмолитиков. Однако имеющиеся средства терапии не позволяют вывести большинство пациентов в состояние длительной клинической ремиссии, на фоне и после окончания лечения наблюдаются рецидивы симптомов [37].

В разработке и на стадии экспериментальных и клинических исследований находятся агонисты гуанилатциклазы-С (линаклотид), агонисты фарнезоидных рецепторов (обетихолевая кислота), производные месалазина, антагонисты мускариновых рецепторов (дарифенацин, отилониум, солифенацин), антагонисты тахикининовых рецепторов (ибодутант), ингибиторы синтеза серотонина, которые показывают спорную эффективность при СРК [38].

Таким образом, тактика лечения основывается в большей степени на эмпирических данных, чем на понимании

патогенеза. Большинство исследований подтверждают недостаточную эффективность используемого медикаментозного подхода для компенсации функциональных нарушений, поэтому проблема поиска новых подходов к терапии представляется крайне важной для практического здравоохранения. Ведущиеся научные изыскания в области терапии не принесли ожидаемых результатов или находятся в стадии разработки. В доступной литературе абсолютно не освещены возможности коррекции сочетанных функциональных нарушений при overlap-синдроме, что, безусловно, требует изучения для определения терапевтической тактики.

Возможности профилактики функциональных нарушений

Исследование A.Ford и соавт., включающее 8407 пациентов за 10 лет наблюдения, определило исходно низкое КЖ (ОШ 4,41; 99% ДИ 2,92–6,65), наличие ФД (ОШ 1,77; 99% ДИ 1,28–2,46) и женский пол (ОШ 2,14; 99% ДИ 1,56–2,94) как факторы риска развития СРК. Исследование этого автора является единственной работой, выполненной с высоким методическим уровнем и качественной статистической обработкой, достаточно полно изучившей естественное течение функциональных нарушений. Среди исходно бессимптомных или не полностью удовлетворяющих Римским критериям пациентов у 32% появилась симптоматика. Из пациентов с исходными диагностированными функциональными нарушениями 29% сохранили картину заболевания и 44% изменили тип нарушения или сменили нарушенный орган. Более стабильными были симптомы у мужчин (ОШ 1,50; 99% ДИ 0,97–2,31) и лиц пожилого возраста (ОШ 1,09; 99% ДИ 1,01–1,17). Так, перекрестные нарушения развились у 20% пациентов с ФД, у 17% пациентов с ГЭРБ, у 43% пациентов с СРК [39].

Исследование C.Bruijbu и соавт. предполагает влияние потребляемой пищи как триггера функциональных нарушений, что может приводить к развитию или обострению симптомов ФД. Работа, проведенная M.Levine и соавт. на 16 здоровых добровольцах, расценивает прием жирной пищи как провокатор постпрандиальных симптомов диспепсии. Большинство (55%) пациентов после приема порции пищи с высоким содержанием жиров (335 ккал, 55% жиров) имели симптомы постпрандиальной диспепсии, вздутие, тяжесть в эпигастрии и тошноту, подтвержденные электрогастрографией. Превентивный прием липазы значительно снижал уровень симптоматики ($p < 0,01$), в то время как достоверных изменений по сравнению с плацебо по данным электрогастрографии не наблюдалось ($p > 0,05$). В то же время исследование L.Marciani и соавт., изучившее 30 пациентов, получило данные о развитии симптомов диспепсии в корреляции с объемом порции, а не с качественным составом диеты [40–42].

Вместе с тем в публиковавшихся работах не исследованы меры профилактического воздействия на пищеварительную систему у пациентов с функциональными нарушениями с целью предотвращения усиления симптоматики или уменьшения частоты рецидивов, уменьшения длительности интервалов между периодами обострений функциональных нарушений, что представляется крайне важным с целью первичной и вторичной профилактики и требует изучения.

Обобщение литературных данных не дает четкого представления о профилактике функциональных нарушений. Кроме того, в отечественной и зарубежной литературе последних лет не рассматриваются профилактические мероприятия, нацеленные на предотвращение развития, обострений или рецидивов перекрестных функциональных нарушений. Поэтому ввиду огромной значимости данного взаимодействия факторов для клиницистов этот вопрос требует дальнейшего изучения и поисков решения.

Заключение

Анализ литературных данных показал, что в опубликованных работах недостаточны сведения о факторах, влияющих на развитие и тяжесть функциональных нарушений.

В доступной для изучения и анализа отечественной научной литературе последних лет отсутствуют публикации, посвященные изучению распространенности изолированных функциональных нарушений ЖКТ, а также их сочетаний.

Рекомендуемая тактика лечения основывается на эмпирических данных, причем большинство исследований подтверждают недостаточную эффективность используемого медикаментозного подхода. В доступной литературе абсолютно не освещены возможности коррекции сочетанных функциональных нарушений при overlap-синдроме, что, безусловно, требует изучения для определения терапевтической тактики.

В связи с особенностями естественного течения функциональных нарушений крайне важной является выработка способов их патогенетической коррекции, а профилактика функциональных нарушений приобретает большое значение, но при этом абсолютно не изучена.

Литература/References

1. Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut* 2015; 64 (7): 1049–57. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307843
2. Kim SE, Kim N, Lee JY et al. Prevalence and Risk Factors of Functional Dyspepsia in Health Check-up Population: A Nationwide Multicenter Prospective Study. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24 (4): 603–13. DOI: 10.5056/jnm18068
3. Aziz I, Palsson OS, Törnblom H et al. Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: a cross-sectional population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3 (4): 252–62. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30003-7
4. Eusebi LH, Ratnakumar R, Bazzoli F, Ford AC. Prevalence of Dyspepsia in Individuals With Gastroesophageal Reflux-Type Symptoms in the Community: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16 (1): 39–48.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.07.041
5. Sperber AD, Dumitrascu D, Fukudo S et al. The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: a Rome Foundation working team literature review. *Gut* 2017; 66 (6): 1075–82. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311240
6. Chatila R, Merhi M, Hariri E et al. Irritable bowel syndrome: prevalence, risk factors in an adult Lebanese population. *BMC Gastroenterol* 2017; 17 (1): 137. DOI: 10.1186/s12876-017-0698-2
7. Althaus A, Broicher W, Wittkamp P et al. Determinants and frequency of irritable bowel syndrome in a German sample. *Z Gastroenterol* 2016; 54 (3): 217–25. DOI: 10.1055/s-0041-106856
8. Yamamoto R, Kaneita Y, Osaki Y et al. Irritable bowel syndrome among Japanese adolescents: A nationally representative survey. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30 (9): 1354–60. DOI: 10.1111/jgh.12974
9. Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ et al. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome After Infectious Enteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2017; 152 (5): 1042–54.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.039
10. De Bortoli N, Frazzoni L, Savarino EV et al. Functional Heartburn Overlaps With Irritable Bowel Syndrome More Often than GERD. *Am J Gastroenterol* 2016; 111 (12): 1711–7. DOI: 10.1038/ajg.2016.432
11. Paudel MS, Mandal AK, Shrestha B et al. Prevalence of Organic Colonic Lesions by Colonoscopy in Patients Fulfilling ROME IV Criteria of Irritable Bowel Syndrome. *JNMA J Nepal Med Assoc* 2018; 56 (209): 487–92.
12. Drossman DA, Hasler WL et al. Rome-IV Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology* 2016; 150 (6): 1257–492.
13. Von Wulffen M, Talley NJ, Hammer J et al. Overlap of Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia in the Clinical Setting: Prevalence and Risk Factors. *Dig Dis Sci* 2018. DOI: 10.1007/s10620-018-5343-6
14. de Bortoli N, Tolone S, Frazzoni M et al. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders. *Ann Gastroenterol* 2018; 31 (6): 639–48. DOI: 10.20524/aog.2018.0314
15. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8 (5): 401–9. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.07.020
16. Rasmussen S, Jensen TH, Henriksen SL et al. Overlap of symptoms of gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and irritable bowel syndrome in the general population. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50 (2): 162–9. DOI: 10.3109/00365521.2014.983157
17. Kaji M, Fujiwara Y, Shiba M et al. Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25 (6): 1151–6. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06249.x
18. Shetty AJ, Balaraju G, Shetty S, Pai CG. Quality of life in dyspepsia and its subgroups using EQ-5D (EuroQol) questionnaire. *Saudi J Gastroenterol* 2017; 23 (2): 112–6. DOI: 10.4103/sjg.SJG_487_16
19. Li Y, Gong Y, Li Y et al. Sleep disturbance and psychological distress are associated with functional dyspepsia based on Rome III criteria. *BMC Psychiatry* 2018; 18 (1): 133. DOI: 10.1186/s12888-018-1720-0
20. Matsuzaki J, Suzuki H, Togawa K et al. Burden of impaired sleep quality on work productivity in functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J* 2018; 6 (3): 398–406. DOI: 10.1177/2050640617726466
21. Kim SY, Choung RS, Lee SK et al. Self-reported Sleep Impairment in Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24 (2): 280–8. DOI: 10.5056/jnm17098
22. Hantoro IF, Syam AF. Measurement of Health-Related Quality of Life in Patients with Functional Dyspepsia. *Acta Med Indones* 2018; 50 (1): 88–92.
23. Frändemark Å, Törnblom H, Jakobsson S, Simrén M. Work Productivity and Activity Impairment in Irritable Bowel Syndrome (IBS): A Multifaceted Problem. *Am J Gastroenterol* 2018; 113 (10): 1540–9. DOI: 10.1038/s41395-018-0262-x
24. Hollister EB, Cain KC, Shulman RJ et al. Relationships of Microbiome Markers With Extra-intestinal, Psychological Distress and Gastrointestinal Symptoms, and Quality of Life in Women With Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2018. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001107
25. Koczyńska M, Mokros L, Pietras T, Małeczka-Panas E. Quality of life and depression in patients with irritable bowel syndrome. *Prz Gastroenterol* 2018; 13 (2): 102–8. DOI: 10.5114/pg.2018.75819
26. Aziz I, Törnblom H, Palsson OS et al. How the Change in IBS Criteria From Rome III to Rome IV Impacts on Clinical Characteristics and Key Pathophysiological Factors. *Am J Gastroenterol* 2018; 113 (7): 1017–25. DOI: 10.1038/s41395-018-0074-z
27. Hulme K, Chilcot J, Smith MA. Doctor-patient relationship and quality of life in Irritable Bowel Syndrome: an exploratory study of the potential mediating role of illness perceptions and acceptance. *Psychol Health Med* 2018; 23 (6): 674–84. DOI: 10.1080/13548506.2017.1417613
28. Lee SW, Chang CS, Lien HC et al. Impact of Overlapping Functional Gastrointestinal Disorders on the Presentation and Quality of Life of Patients with Erosive Esophagitis and Nonerosive Reflux Disease. *Med Princ Pract* 2015; 24 (5): 491–5. DOI: 10.1159/000431370
29. Yi ZH, Yang ZB, Kang L et al. Clinical features, quality of life and psychological health of patients with irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2014; 45 (3): 493–6.
30. Vu J, Kushnir V, Cassell B et al. The impact of psychiatric and extraintestinal comorbidity on quality of life and bowel symptom burden in functional GI disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26 (9): 1323–32. DOI: 10.1111/nmo.12396
31. Van Oudenhove L, Crowell MD, Drossman DA et al. Biopsychosocial Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2016. pii: S0016-5085(16)00218-3. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.027
32. Yamawaki H, Futagami S, Wakabayashi M et al. Management of functional dyspepsia: state of the art and emerging therapies. *Ther Adv Chronic Dis* 2018; 9 (1): 23–32. DOI: 10.1177/2040622317725479
33. Drossman DA, Tack J, Ford AC et al. Neuromodulators for Functional Gastrointestinal Disorders (Disorders of Gut-Brain Interaction): A Rome Foundation Working Team Report. *Gastroenterology* 2018; 154 (4): 1140–71.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.11.279
34. Pittayanon R, Yuan Y, Bollegala NP et al. Prokinetics for Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Control Trials. *Am J Gastroenterol* 2018. DOI: 10.1038/s41395-018-0258-6
35. Tomita T, Oshima T, Miwa H. New Approaches to Diagnosis and Treatment of Functional Dyspepsia. *Curr Gastroenterol Rep* 2018; 20 (12): 55. DOI: 10.1007/s11894-018-0663-4
36. Camilleri M. Implications of Pharmacogenomics to the Management of IBS. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018. pii: S1542-3565(18)30458-0. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.04.052
37. Nam Y, Min YS, Sohn UD. Recent advances in pharmacological research on the management of irritable bowel syndrome. *Arch Pharm Res* 2018; 41 (10): 955–66. DOI: 10.1007/s12272-018-1068-5
38. Simrén M, Tack J. New treatments and therapeutic targets for IBS and other functional bowel disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15 (10): 589–605. DOI: 10.1038/s41575-018-0034-5
39. Ford AC, Forman D, Bailey AG et al. Fluctuation of gastrointestinal symptoms in the community: a 10-year longitudinal follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28 (8): 1013–20. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03813.x
40. Bruijbu C, Macovei A. Clinical, epidemiological and prophylactic aspects of dyspepsia. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2014; 118 (1): 141–6.
41. Levine ME, Koch SY, Koch KL. Lipase Supplementation before a High-Fat Meal Reduces Perceptions of Fullness in Healthy Subjects. *Gut Liver* 2015; 9 (4): 464–9. DOI: 10.5009/gnl14005
42. Marciani L, Cox EF, Pritchard SE et al. Additive effects of gastric volumes and macronutrient composition on the sensation of postprandial fullness in humans. *Eur J Clin Nutr* 2015; 69 (3): 380–4. DOI: 10.1038/ejcn.2014.194

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Вялов Сергей Сергеевич – канд. мед. наук, врач-гастроэнтеролог, гепатолог, клиника GMS. E-mail: doctor@vyalov.com

Дифференциальная диагностика остеоартрита и подагры: основные подходы к терапии

Е.Ю.Погожева[✉], В.Н.Амירджанова, А.Е.Каратеев

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой». 115522, Россия, Москва, Каширское ш., д. 34А

[✉]lifequality@yandex.ru

В статье представлены дифференциальная диагностика подагры и остеоартрита, особенности клинической картины, данных лабораторного, инструментального обследования. Продемонстрированы алгоритм ведения пациентов с остеоартритом и обновленные рекомендации Европейской лиги против ревматизма (European League Against Rheumatism, EULAR) по лечению подагры. Обсуждаются цели и основные принципы терапии подагры и остеоартрита. Представлены данные об особенностях механизма действия, клинической эффективности и безопасности диациреина (ингибитор интерлейкина-1). Приведены данные клинических исследований препарата фебуксостат (селективный ингибитор ксантиноксидазы), показаны его эффективность в отношении контроля уровня мочевой кислоты, возможность назначения пациентам с хронической почечной недостаточностью, резистентностью к терапии аллопуринолом и аллергическими реакциями на него.

Ключевые слова: остеоартрит, подагра, дифференциальная диагностика, эффективность и безопасность, диациреин, фебуксостат.

Для цитирования: Погожева Е.Ю., Амирджанова В.Н., Каратеев А.Е. Дифференциальная диагностика остеоартрита и подагры: основные подходы к терапии. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 122–125. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180108

Journal Article

Osteoarthritis and gout differential diagnosis: main treatment approaches

E.Yu.Pogozheva[✉], V.N.Amirdzhanova, A.E.Karateev

V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology. 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 34A

[✉]lifequality@yandex.ru

Abstract

The article presents differential diagnosis of osteoarthritis and gout, aspects of clinical presentation, laboratory and instrumental studies results. Algorithm on osteoarthritis management and renewed European League Against Rheumatism (EULAR) guidelines on gout treatment are presented. Aims and main principles of gout and osteoarthritis therapy are discussed. Data on mechanism of action, characteristics, clinical effectiveness and safety of diacerein (interleukine-1 inhibitor) are presented. Results of clinical studies of febuxostat (selective inhibitor of xanthinoxidase) are presented, its effectiveness in uric acid level control, possibilities of use in patients with chronic kidney disease, non-responsive or allergic to allopurinol therapy, are shown.

Key words: osteoarthritis, gout, differential diagnosis, effectiveness and safety, diacerein, febuxostat.

For citation: Pogozheva E.Yu., Amirdzhanova V.N., Karateev A.E. Osteoarthritis and gout differential diagnosis: main treatment approaches. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 122–125. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180108

Если в суставах различной локализации являются одной из наиболее частых причин обращения пациентов к врачам различных специальностей (терапевтам, ревматологам, неврологам, травматологам-ортопедам, физиотерапевтам), основной причиной снижения качества жизни, потери трудоспособности, фактором, снижающим продолжительность жизни, и становятся серьезным финансовым бременем для пациентов и государства.

Дифференциальная диагностика суставного синдрома способна представлять значительные трудности, особенно на ранней стадии. Это может быть связано с многообразием заболеваний, при которых возникают боли в суставах, сочетанием этих заболеваний, схожей клинической картиной, моносиндромным течением на протяжении длительного времени, поражением околосуставных мягких тканей, симулирующим патологию суставов. Понимание особенностей поражения суставов при различных нозологиях облегчает диагностику и способствует назначению адекватной фармакотерапии, в частности, таких патологий, как подагра и остеоартрит (ОА).

Особенности поражения суставов при ОА

ОА – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы и периапартулярных мышц [1]. В патологический процесс наиболее часто во-

влекаются коленные, тазобедренные, суставы кистей и позвоночника.

К особенностям поражения суставов при ОА относится постепенное начало болей, усиление боли в положении стоя или при нагрузке, боль при движении (боль в покое, припухлость сустава свидетельствует о присоединении воспалительного компонента), утренняя скованность менее 30 мин, крепитация при активном движении в суставе, ограничение активных и пассивных движений в суставе, атрофия окружающих мышц, постепенно развивается деформация конечностей (варусная деформация коленных суставов, «квадратная кисть», узелки Гебердена, Бушара). Чаще встречается симметричный характер поражения суставов.

При лабораторном исследовании отмечается отсутствие воспалительных изменений в клиническом анализе крови, ревматоидный фактор отрицательный, концентрация мочевой кислоты (МК) в пределах нормы. При анализе синовиальной жидкости прозрачная, вязкая, лейкоцитоз менее 2000/мм³. При рентгенологическом исследовании выявляется сужение суставных щелей, остеосклероз, краевые остеофиты.

Особенности поражения суставов при подагре

Подагра – системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением в различных тканях моноурата натрия (МУН) и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами. К особенностям клинической картины следует отнести рецидивирующие ата-

Дифференциальная диагностика подагры и ОА		
Характеристика признака	Подагра	Первичный ОА
Факторы, провоцирующие обострение	Погрешности в диете, прием алкоголя, травма, хирургические процедуры, обострение сопутствующих заболеваний, локальное воспаление (например, при ОА)	Повышенная физическая нагрузка, переохлаждение, стресс
Характер болей	Острое начало, максимальные в первые сутки и продолжаются в среднем 14 дней, гиперемия кожи над пораженным суставом	Постепенное начало, возникает при движении, в начале движения, усиление к вечеру, в положении стоя или при нагрузке, утренняя скованность менее 30 мин
Преимущественная локализация поражений	I плюснефаланговый, голеностопный, суставы стопы, кисти, локтевой, коленный суставы, ушная раковина; односторонняя	Дистальные межфаланговые, коленные, межпозвоночные, плечевые, тазобедренные суставы; симметричная
Деформация суставов	Тофусы (узел с наличием отделяемого или мелобразный под прозрачной кожей), возможность деформаций, свойственных вторичному ОА	Узелки Гебердена, Бушара, варусная деформация нижних конечностей, кифоз, сколиоз
Синовиальная жидкость	Кристаллы МУН (методом поляризационной микроскопии)	Прозрачная, вязкая, лейкоцитоз менее 2000/мм ³
Рентгенография	Субкортикальные кисты без эрозий, кортикальный дефект со склеротической каймой и нависающими краями, исключая дистальные межфаланговые суставы и признак «крыла чайки», симптом «пробойника»	Сужение суставных щелей, остеосклероз, краевые остеофиты
Анализ крови	В межприступный период – гиперурикемия, в период острого приступа – лейкоцитоз, нейтрофилез, ускорение СОЭ	Нормальная картина или слабовыраженная воспалительная реакция. Ревматоидный фактор отсутствует, концентрация МК в пределах нормы

ки острого артрита (воспаление сустава достигает максимума в 1-й день болезни, разрешение симптомов 14 дней и менее, полная регрессия симптомов между эпизодами, моноартрит, гиперемия кожи над пораженным суставом, наиболее частая локализация – I плюснефаланговый сустав, суставы средней части стопы, голеностопный сустав, суставы кистей) и подозрение на тофусы (узел с наличием отделяемого или мелобразный под прозрачной кожей, локализующийся в типичных местах: суставы, уши, бурса локтевого отростка, подушечки пальцев, сухожилия).

При лабораторном обследовании во время острого артрита могут определяться лейкоцитоз, ускорение СОЭ, в межприступный период – гиперурикемия (по истечении более 4 нед от эпизода артрита). При анализе синовиальной жидкости или содержимого тофуса методом поляризационной микроскопии выявляются кристаллы МУН. При ультразвуковом исследовании характерен признак «двойного контура». При рентгенографии могут присутствовать субкортикальные кисты без эрозий, кортикальный дефект со склеротической каймой и нависающими краями, исключая дистальные межфаланговые суставы и признак «крыла чайки», симптом «пробойника» является типичным, но поздним рентгенологическим феноменом. Дифференциальная диагностика подагры и первичного ОА представлена в таблице.

Принципы терапии ОА

Основная цель терапии ОА – устранение боли, улучшение функции суставов и, по возможности, замедление или предотвращение прогрессирования болезни.

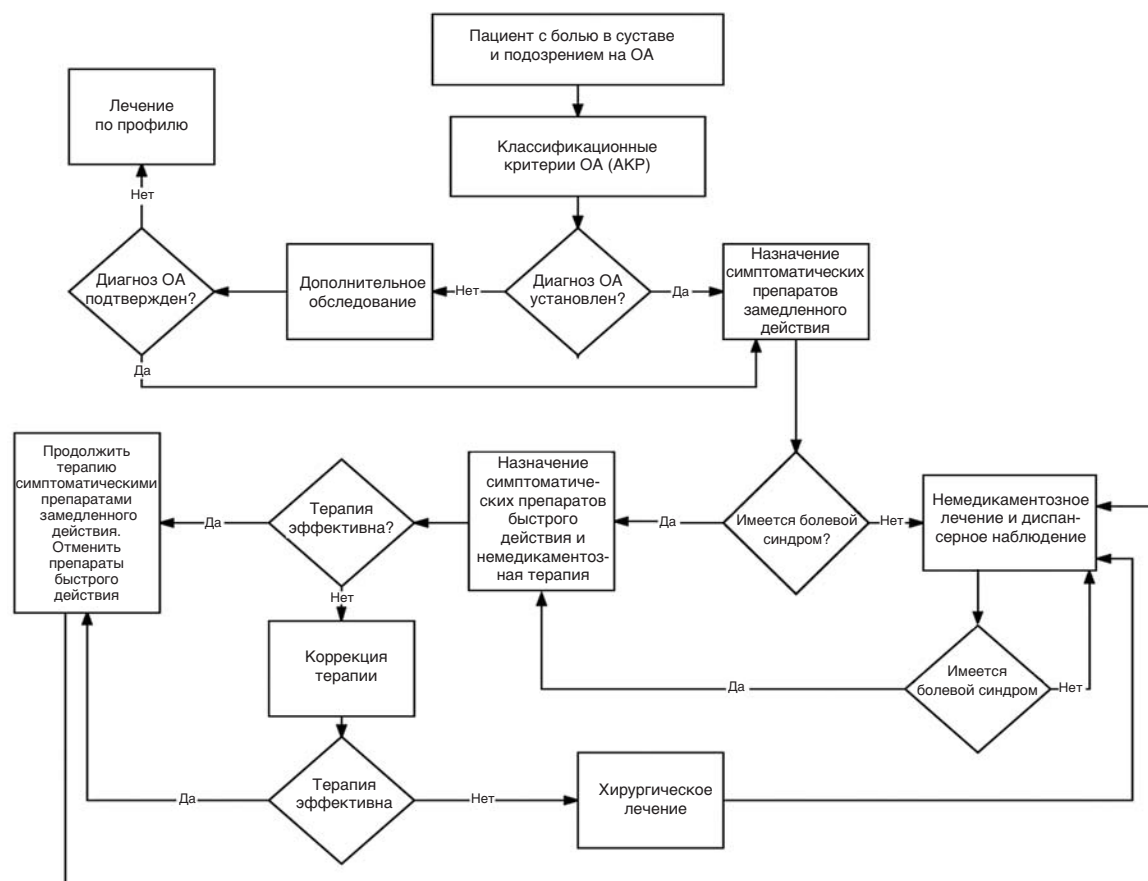
Хронический болевой синдром вынуждает пациентов с ОА длительно принимать анальгетические и противовоспалительные препараты. Известно, что терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) при ОА непростая задача, в основном из-за часто встречающейся у людей среднего и пожилого возраста коморбидной патологии. Наиболее распространенные побочные эффекты НПВП напрямую связаны с основным механизмом действия препаратов данной группы, а именно с подавлением ЦОГ-1-зависимого синтеза простагландинов, т.е. являются класс-специфическими [2]. К этим побочным эффектам относятся поражение желудочно-кишечного тракта, нарушение агрегации тромбоцитов, функции

почек, негативное влияние на систему кровообращения. В связи с чем большой интерес вызывает применение симптоматических препаратов замедленного действия, обладающих высокой безопасностью и потенциальным структурно-модифицирующим действием, к которым относится диациerein (Диартрин®).

Данные препараты внесены в рекомендации Европейской лиги против ревматизма (European League Against Rheumatism, EULAR) [3], обновленные рекомендации Американского общества по изучению ОА (OARSI) 2010 г. по лечению ОА коленных и тазобедренных суставов [4], в алгоритм ведения больных ОА коленных суставов в реальной клинической практике, предложенный Европейским обществом по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и ОА (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, ESCEO) в 2014 г. [5], а также в клинические рекомендации Минздрава России, составленные при участии Ассоциации ревматологов России от 2016 г. [6] (см. рисунок). В них подчеркивается важность сочетания медикаментозных и немедикаментозных методов лечения. Большое значение придается образовательным программам, которые ориентируют пациентов прежде всего на изменение образа жизни, снижение избыточной массы тела (разгрузку суставов), занятие легкой физкультурой, а также способствуют пониманию лечебной природы заболевания и механизмов различных методов лечения.

Назначение симптоматических препаратов замедленного действия рекомендовано всем больным сразу после установления диагноза первичного ОА. Так как эффект данной группы препаратов развивается не сразу, для купирования болевого синдрома рекомендуют применение симптоматических препаратов быстрого действия (парацетамол, местный или пероральный прием НПВП, внутрисуставное введение глюкокортикоидов). На последнем этапе консервативного лечения показано назначение слабых опиоидов или дулоксетина, при неэффективности которых решается вопрос о хирургическом лечении (эндопротезирование сустава или отдельных его частей).

По современным представлениям, основной причиной прогрессирования ОА считается субклиническая воспалительная реакция, ключевым звеном которой является выработка макрофагами и фибробластами интерлейкина

Алгоритм ведения пациентов с ОА [6].

Примечание. АКР – Американская коллегия ревматологов.

(ИЛ)-1 α , стимулирующего синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, фактор некроза опухоли α и др.), металлопротеиназ, простагландинов, окиси азота и активных форм кислорода. В многочисленных исследованиях была доказана способность диацереина ингибировать активность ИЛ-1, чем и объясняется его лечебный эффект при ОА.

Клиническая эффективность диацереина при ОА была показана в нескольких крупных исследованиях с высоким уровнем доказательности. Так, в двух работах при сравнении диацереина с плацебо (J. Pelletier и соавт. и K. Pavelka и соавт.) во всех группах активной терапии было достигнуто достоверное улучшение по сравнению с контролем, что позволило снизить потребность в анальгетической терапии [7, 8]. При сравнении диацереина с НПВП (пироксикам, диклофенак), было показано, что оба препарата обеспечили значимое снижение выраженности боли, однако эффект диацереина сохранялся и после отмены препарата [9, 10].

Суммарные данные об осложнениях, связанных с приемом диацереина, представлены в сообщении ЕМА от 28 августа 2014 г. [13]. Самыми частыми нежелательными явлениями (НЯ) являются диарея (в среднем 25%) и гепатотоксические реакции (в среднем 1,69%). Было принято решение внести ограничения на использование этого препарата. Диацереин не рекомендуется пациентам в возрасте 65 лет и старше, начинать лечение следует с половины обычной дозы (т. е. 50 мг в день с последующим увеличением ее до 100 мг), а в случае развития диареи прием диацереина следует прекратить. Кроме того, препараты, содержащие диацереин, не должны использоваться у пациентов с заболеванием печени. Однако общее число НЯ, по сравнению с другими лекарственными препаратами относительно невелико, и европейский комитет по фармаконадзору и оценке рисков ЕМА – PRAC признал, что преимущества диацереина «перевешивают» возможную опасность лекарственных осложнений.

Высокая клиническая эффективность диацереина была отмечена и в реальной клинической практике (исследование DOK). Так, через 4 недели терапии боль по ВАШ снизилась в среднем на 21,8%, а к 12-й неделе – на 59,9% [11]. При этом, отмечалась довольно хорошая переносимость препарата – какие-либо НЯ были выявлены только у 5,4% пациентов. Структурно-модифицирующее действие диацереина было продемонстрировано в 3-летнем исследовании ECHODIAN [12]. Число больных с сужением суставной щели $>0,5$ мм было достоверно меньшим в группе активной терапии (50,7% и 60,4%, $p < 0,001$).

Основные подходы к терапии подагры

Основной целью терапии подагры является быстрое и безопасное купирование подагрического артрита, предотвращение его рецидивов и осложнений, связанных с гиперурикемией. В 2016 г. были обновлены рекомендации EULAR по лечению подагры [14]. Очень важным считается обучение пациентов правильному образу жизни (диета, обогащенная молочными продуктами с низким содержанием жира, ограничение продуктов, богатых пуринами животного происхождения, алкоголя, сахаросодержащих напитков, уменьшение массы тела при ожирении, отказ от курения). Необходимо проводить коррекцию гиперлипидемии, артериальной гипертензии, гипергликемии. Лечение острого приступа артрита (НПВП, колхицин, глюкокортикостероиды внутрь и внутрисуставно) следует начинать как можно раньше. Профилактика приступов артрита должна осуществляться в течение первых 3–6 мес уратснижающей терапии (НПВП, колхицин). Желательно исключить прием диуретиков.

Уратснижающая терапия является обязательной при рецидивах артрита и наличии тофусов, должна проводиться пожизненно. Ее рекомендуют назначать уже после первого

приступа острого артрита и осуществлять под контролем уровня МК (целевое значение 360 и 300 мкмоль/л – для пациентов с тяжелым течением подагры, не рекомендовано длительное снижение уровня МК ниже 180 мкмоль/л).

Препаратом 1-й линии является ингибитор ксантиноксидазы (КО) – аллопуринол, нарушающий превращение гипоксантина в МК. В случае неэффективности и непереносимости аллопуринола, а также у пациентов с почечной недостаточностью препаратом выбора является фебуксостат (Азурикс®) – непуриновый (селективный ингибитор КО). В отличие от аллопуринола, фебуксостат связывается не только с редуцированной, но и с окисленной формой КО, что обеспечивает более выраженное снижение уровня МК. Также имеются данные, что у пациентов с поражением почек фебуксостат не приводит к прогрессированию почечной недостаточности без коррекции дозы препарата [15, 16]. Эффективность и безопасность фебуксостата была продемонстрирована в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях, таких как FАСТ, АРЕХ, ЕХСЕL CONFIRMS и FOCUS [17–21]. К концу исследований целевой уровень МК был достигнут у большинства пациентов, получавших фебуксостат (по данным разных авторов, у 53–94% в зависимости от дозы), и 21–42% использовавших аллопуринол. Частота и спектр НЯ в группах не различались. Следует отметить, что у больных с нарушением функции почек прием фебуксостата даже в дозировке 240 мг не приводил к увеличению частоты побочных эффектов [18].

Таким образом, в последние годы арсенал лекарственных средств для терапии таких распространенных ревматических заболеваний, как подагра и ОА, значительно расширился за счет появления препаратов с новым или улучшенным механизмом действия. Доказанная эффективность применения данных лекарственных средств привела к появлению их российских аналогов, более доступных в финансовом отношении, что весьма немаловажно, учитывая необходимость длительного приема данных препаратов. К преимуществам диациреина (Диартрин®) следует отнести оригинальный механизм действия, связанный с ингибированием ИЛ-1, относительно низкий риск развития серьезных НЯ и сохранение лечебного действия после прекращения приема препарата. Несомненным преимуществом фебуксостата (Азурикс®) является возможность его назначения пациентам с хронической почечной недостаточностью, резистентностью к терапии аллопуринолом и аллергическими реакциями на него. К тому же отсутствие необходимости в титровании дозы Азурикса способствует повышению приверженности к лечению подагры. Применение фебуксостата дает пациентам возможность постоянно получать уратснижающую терапию и улучшить прогноз заболевания.

Литература/References

1. Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л.Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; с. 240–65. / Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii. Pod red. E.L.Nasonova. M.: GEOTAR-Media, 2017; s. 240–65. [in Russian]
2. Насонов Е.Л. Ревматология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР, 2005; с. 264. / Nasonov E.L. Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii. M.: GEOTAR, 2005; s. 264 [in Russian]
3. Jordan KM, Arden NK, Doherty M et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCIIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145–55.
4. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18: 476–99.
5. Bruyère O, Cooper C, Pelletier J-P et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally. A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Seminars Arthritis Rheum* 2014; 44 (3): 253–63.
6. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Остеоартроз. 2016. IDKP256. / Министерство zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. Klinicheskie rekomendatsii. Osteoartroz. 2016. IDKP256. [in Russian]
7. Pelletier J, Yaron M, Haraoui B et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. The Diacerein Study Group. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (10): 2339–48.
8. Pavelka K, Trc T, Karpas K et al. The Efficacy and Safety of Diacerein in the Treatment of Painful Osteoarthritis of the Knee. *Arthritis Rheum* 2007; 56 (12): 4055–64.
9. Louthrenoo W, Nilganuwong S, Aksaranugraha S et al. The efficacy, safety and carry-over effect of diacerein in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomised, double-blind, NSAID-controlled study. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15 (6): 605–14.
10. Zheng W, Tang F, Li J et al. Evaluation of efficacy and safety of diacerein in knee osteoarthritis in Chinese patients. *Chin Med Sci J* 2006; 21 (2): 75–80.
11. Sharma A, Rathod R, Baliga VP. An open prospective study on postmarketing evaluation of the efficacy and tolerability of diacerein in osteoarthritis of the knee (DOK). *J Indian Med Assoc* 2008; 106 (1): 54–6, 58.
12. Dougados M, Nguyen M, Berdah L et al. ECHODIAH Investigators Study Group. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the chondromodulating effect of diacerein in oa of the hip. *Arthritis Rheum* 2001; 44 (11): 2539–47.
13. Assessment report for diacerein containing medicinal products. 28 August 2014 EMA/527347/2014.
14. Richette P, Doherty M, Pascual E et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 29–42.
15. Shibagaki Y, Ohno I, Hosoya T, Kimura K. Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertens Res* 2014; 37 (10): 919–25.
16. Whelton A, MacDonald PA, Chefo S, Gunawardhana L. Preservation of renal function during gout treatment with febuxostat: a quantitative study. *Postgrad Med* 2013; 125 (1): 106–14.
17. Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005; 353 (23): 2450–61.
18. Schumacher HR, Becker MA, Wortmann RL et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum* 2008; 59 (11): 1540–8.
19. Wortmann RL, Becker MA, Schumacher HR et al. Effect of febuxostat or allopurinol on the clinical manifestations of gout: reduction in gout flares and tophus size over time in the EXCEL trial. ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, 2006.
20. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther* 2010; 12 (2): R63.
21. Schumacher HR, Becker MA, Wortmann RL et al. The FOCUS trial 48-month interim analysis: long-term clinical outcomes of treatment with febuxostat in subjects with gout in an ongoing phase 2, openlabel extension study [abstract no. OP0130]. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (Suppl. II): 93.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Погожева Елена Юрьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой». E-mail: lifequality@yandex.ru

Амирджанова Вера Николаевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой»

Каратеев Андрей Евгеньевич – д-р мед. наук, рук. лаб. патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой». E-mail: aekarat@yandex.ru

Пресс-релиз

Не предназначено для СМИ США и Великобритании

Байер получил разрешение на продажу ривароксабана на территории Европейского союза для применения у пациентов с ишемической болезнью сердца или заболеванием периферических артерий

- Ривароксабан – это единственный прямой антикоагулянт для перорального применения, не относящийся к группе антагонистов витамина К, который в сочетании с ацетилсалициловой кислотой получил разрешение для профилактики атеротромботических событий у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или симптомным течением заболевания периферических артерий (ЗПА) с высоким риском ишемических осложнений.
- В первую очередь препарат будет выпущен в продажу в Германии и в странах Скандинавии¹.

Европейская комиссия одобрила применение ривароксабана с дозой 2,5 мг дважды в день в сочетании с 75–100 мг ацетилсалициловой кислоты 1 раз в день для профилактики атеротромботических событий у взрослых пациентов с ИБС или симптоматическим ЗПА с высоким риском ишемических осложнений. Планируется, что в первую очередь ривароксабан поступит в продажу для применения у таких пациентов в Германии и в странах Скандинавии.

Разрешение основано на данных исследования III фазы COMPASS¹, которое продемонстрировало, что «сосудистая» доза ривароксабана (2,5 мг 2 раза в день) в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в дозе 100 мг 1 раз в сутки снижает суммарный риск значимых сердечно-сосудистых событий (инсульта, сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда) на 24% по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой в дозе 100 мг 1 раз в сутки у пациентов с ИБС или ЗПА².

«Разрешение на использование ривароксабана для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний – это результат непрерывной работы Байер на пути к инновациям, и мы рады, что теперь этот препарат будет доступен пациентам», – сказал доктор Йорг Мёллер, член исполнительного комитета дивизиона Pharmaceuticals Bayer AG и руководитель отдела исследований и разработок.

«Несмотря на достижения в области лечения сердечно-сосудистых заболеваний, ИБС и ЗПА до сих пор остаются серьезными проблемами. Даже при существующих вариантах вторичной профилактики пациенты все равно подвержены высокому риску тромбозов, которые могут привести к потере трудоспособности, ампутации конечностей и смерти, – считает Джон Эйкельбум, доцент кафедры гематологии и тромбозов медицинского факультета Университета Макмастера в Канаде. – Одобрение данного комбинированного подхода с использованием «сосудистой» дозы антикоагулянта и антитромботических средств дает врачам и пациентам шанс на более качественное лечение».

Данные исследования COMPASS анализируются надзорными органами по всему миру, в том числе Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продук-

тов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA) в рамках заявки на регистрацию нового лекарственного препарата.

О препарате ривароксабан (Ксарелто)

Ривароксабан – прямой пероральный антикоагулянт, зарегистрированный в России и Европейском союзе по следующим показаниям:

- Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения.
- Лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика их рецидивов.
- Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов, подвергающихся большому ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях.
- Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома, протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиапиридины – клопидогрелом или тиклопидином.

Хотя особенности регистрации могут и различаться от страны к стране, ривароксабан одобрен для применения по тем или иным заявленным показаниям более чем в 125 странах. Ривароксабан был создан компанией Байер, дальнейшее его изучение проводится совместно с компанией Janssen Research & Development, LLC. Правом на продажу препарата ривароксабан во всех странах, кроме США, обладает компания Байер, право на продажу на территории США принадлежит компании Janssen Pharmaceuticals, Inc. (компания Johnson & Johnson). На сегодняшний день опыт применения ривароксабана накоплен более чем у 42 млн пациентов в мире³.

Байер: Science For A Better Life

Байер – международный концерн с экспертизой в области естественных наук: здравоохранения и сельского хозяйства. Продукты и решения компании направлены на улучшение

¹Изученные в исследовании COMPASS схемы назначения ривароксабана в настоящее время не являются одобренными регуляторными органами в России.

²Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J et al. COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. N Engl J Med 2017; 377 (14): 1319–30.

³Расчеты проводились на основе базы данных Quintiles IMS Health MIDAS Database: Quarterly Sales Q1 2018.

качества жизни людей. Коммерческая деятельность концерна построена на основе внедрения инноваций, экономического роста и высокой доходности. Bayer придерживается принципов устойчивого развития и выступает в качестве социально и этически ответственной компании. Продажи Bayer в мире по итогам 2017 г. составили 35 млрд евро. Капитальные затраты составили 2,4 млрд евро, расходы на исследования и разработки – 4,5 млрд евро. Численность сотрудников концерна составила приблизительно 99 800 человек. Более подробная информация доступна на сайте www.bayer.ru.

Примечание. Пресс-релиз содержит информацию о рецептурных лекарственных средствах, а также о лекарственных средствах (показаниях к медицинскому применению лекарственных средств), в настоящее время не зарегистрированных в Российской Федерации. Использование данной информации для подготовки публикаций должно производиться в соответствии с законодательством РФ о рекламе (включая в том числе ст. 24 Федерального закона от 13.03.2006 №38-ФЗ «О рекламе»), согласно которому, в частности, сообщение в рекламе о свойствах и характеристиках, в том числе о способах применения и использования, лекарственных препаратов и медицинских изделий допускается только в пределах показаний, содержащихся в утвержденных в установленном порядке инструкциях по

применению и использованию таких объектов рекламирования. Кроме того, согласно указанной норме ст. 24, 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 влечет административную ответственность.

Заявление в отношении будущего

Данный пресс-релиз может содержать заявления в отношении будущего, которые основываются на текущих предположениях и прогнозах руководителей компании Bayer. Известные и неизвестные риски, неопределенность и другие факторы могут привести к несовпадению будущих результатов, финансовой ситуации, развития или деятельности компании и заявлений, сделанных в этом документе. Такие факторы обсуждаются в публичных отчетах компании Bayer, с которыми можно ознакомиться на официальном сайте Bayer по адресу www.bayer.com. Компания не несет ответственность за обновление данных заявлений в отношении будущего или за их соответствие будущим мероприятиям или развитию.

Использование инсулинового дозатора Акку-Чек Спирит Комбо в терапии больных сахарным диабетом 1-го типа

Н.А.Демидов^{✉1}, О.М.Котешкова², Е.Ю.Пашкова³, О.А.Мишра⁴

¹ГБУЗ «Городская больница г. Московский» Департамента здравоохранения г. Москвы. 108811, Россия, Москва, г. Московский, мкр. 3, д. 7;

²ГБУЗ «Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения г. Москвы. 119034, Россия, Москва, ул. Пречистенка, д. 37;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П.Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы. 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 5;

⁴ГБУЗ «Городская поликлиника №5» Департамента здравоохранения г. Москвы. 107045, Россия, Москва, Давев пер., д. 3, стр. 1

✉ nicolay13@mail.ru

Введение. Терапия сахарного диабета (СД) 1-го типа, как и много лет назад, сводится к замещению секреции собственного инсулина с помощью введения экзогенных препаратов инсулина. Современные технологии производства инсулина предлагают препараты с улучшенными свойствами, предназначенные для воспроизведения как базальной, так и прандиальной секреции. Чаще всего у больных СД 1-го типа используется базис-болюсная инсулинотерапия. Постоянная подкожная инфузия инсулина (ППИИ) с помощью портативного инсулинового дозатора (ИД) позволила максимально приблизить инсулинотерапию к физиологическому ритму секреции инсулина поджелудочной железой.

Цель исследования – оценить эффективность терапии СД 1-го типа с использованием ИД Акку-Чек Спирит Комбо по сравнению с режимом многократных инъекций инсулина (МИИ).

Задачи исследования: сформировать выборку больных СД 1-го типа, использующих в терапии ИД Акку-Чек Спирит Комбо; сформировать выборку больных СД 1-го типа на режиме МИИ, сопоставимую по численности, половому составу, возрасту и продолжительности заболевания с пациентами, использующими ИД Акку-Чек Спирит Комбо; провести статистический анализ полученных данных.

Материалы и методы. Используя данные Федерального регистра сахарного диабета (ФРСД) по Москве, была сделана выборка больных СД 1-го типа, получающих инсулинотерапию с помощью ИД Акку-Чек Спирит Комбо – 139 человек (1-я группа). Была сформирована контрольная группа (2-я группа) из 139 человек на базис-болюсной инсулинотерапии. Статистический анализ данных проводился с использованием программы Excel 2016.

Результаты. По данным ФРСД по Москве, 139 больных СД 1-го типа получали инсулинотерапию с использованием ИД Акку-Чек Спирит Комбо, среди них 64 (46,0%) мужчины и 75 (54,0%) женщин. Средний возраст пациентов – 32,8 (±12,7) года, длительность заболевания – 16,5 (±10,1) года. Индекс массы тела пациентов – 23,5 (±3,9) кг/м². Средний уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) больных СД 1-го типа на ИД составил 7,4% (±1,1%). Была сформирована контрольная группа больных СД 1-го типа на базис-болюсной инсулинотерапии (n=139). Уровень HbA_{1c} в группе больных СД 1-го типа, использующих ИД Акку-Чек Спирит Комбо, оказался статистически значимо ниже (на 0,6%) чем среди пациентов на базис-болюсной инсулинотерапии (p<0,05). Доля пациентов с уровнем HbA_{1c}<7,0% была значительно выше в группе больных СД 1-го типа, использующих ИД (33,8 и 12,9% соответственно, p<0,05), при этом доля больных с уровнем HbA_{1c}≥8,0% была выше в группе больных на базис-болюсной инсулинотерапии (46,0 и 28,1% соответственно, p<0,05).

Ключевые слова: инсулиновая помпа, сахарный диабет, инсулинотерапия, инсулиновый дозатор.

Для цитирования: Демидов Н.А., Котешкова О.М., Пашкова Е.Ю., Мишра О.А. Использование инсулинового дозатора Акку-Чек Спирит Комбо в терапии больных сахарным диабетом 1-го типа. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 128–134. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180140

Clinical Trial

Insulin pump Accu-Chek Spirit Combo use in patients with type 1 diabetes mellitus therapy

N.A.Demidov^{✉1}, O.M.Koteshkova², E.Yu.Pashkova³, O.A.Mishra⁴

¹Moscow City Hospital of the Department of Health of Moscow. 108811, Russian Federation, Moscow, g. Moskovskii, mkr. 3, d. 7;

²Endocrinological Dispensary of the Department of Health of Moscow. 119034, Russian Federation, Moscow, ul. Prechistenka, d. 37;

³S.P.Botkin City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow. 125284, Russian Federation, Moscow, 2-i Botkinskii pr., d. 5;

⁴City Clinical Hospital №5 of the Department of Health of the Russian Federation. 107045, Russian Federation, Moscow, Daeve per. 3, str. 1

✉ nicolay13@mail.ru

Abstract

Introduction. Nowadays type 1 diabetes mellitus (DM) therapy includes insulin replacement therapy with exogenous insulin use like many years ago. Modern technologies of insulin production techniques offer medications with improved characteristics that are designed for basal as well as prandial secretion simulation. Basal-bolus insulin therapy is mostly used in type 1 DM patients. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) with portable insulin pump (IP) allows to simulate insulin therapy to the rhythm of pancreatic gland physiological secretion.

Objective. To evaluate effectiveness of type 1 DM therapy with the use of IP Accu-Chek Spirit Combo in comparison with multiple insulin injections (MI).

Study problems. To form a group of type 1 DM patients using IP Accu-Chek Spirit Combo; to form a group of patients using MI comparable by numbers, age and gender composition, and disease duration using IP Accu-Chek Spirit Combo; to perform a statistical analysis of acquired data.

Materials and methods. Using data from Moscow Diabetes Mellitus Federal Register (DMFR) a group of 139 patients (group 1) with type 1 DM receiving insulin therapy with IP Accu-Chek Spirit Combo was formed. Control group included 139 patients (group 2) receiving basal-bolus insulin therapy. Statistical analysis was performed using Excel 2016 software.

Results. According to Moscow DMFR data 139 patients – 64 (46.0%) male and 75 (54.0%) female with type 1 DM received insulin therapy with IP Accu-Chek Spirit Combo. Mean age of patients was 32.8 (±12.7) years, disease duration – 16.5 (±10.1) years. Mean body mass index was 23.5 (±3.9) kg/m². Mean glycosylated hemoglobin level (HbA_{1c}) in patients with type 1 DM receiving IP therapy was 7.4% (±1.1%). A control group with type 1 DM on basal-bolus insulin therapy was formed (n=139). HbA_{1c} level in patients with type 1 DM using IP Accu-Chek Spirit Combo was significantly lower (by 0.6%) than in patients on basal-bolus

insulin therapy ($p<0.05$). Percent of patients with $HbA_{1c}<7.0\%$ was significantly higher in patients with type 1 DM using IP (33.8 and 12.9% respectively, $p<0.05$), and percent of patients with $HbA_{1c}\geq 8.0\%$ was higher in patients on basal-bolus insulin therapy (46.0 and 28.1% respectively, $p<0.05$).

Key words: insulin pump, diabetes mellitus, insulin therapy, insulin dose delivery system.

For citation: Demidov N.A., Koteschkova O.M., Pashkova E.Yu., Mishra O.A. Insulin pump Accu-Chek Spirit Combo use in patients with type 1 diabetes mellitus therapy. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 128–134. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180140

Введение

Терапия сахарного диабета (СД) 1-го типа принципиально не меняется на протяжении последних 90 лет и сводится к замещению секреции собственного инсулина с помощью введения экзогенных препаратов инсулина. При этом основная сложность в достижении целевых показателей гликемии при СД 1-го типа часто обусловлена несоответствием профиля действия инсулина потребностям пациента. Современные технологии производства инсулина предлагают новые препараты с улучшенными свойствами, с помощью которых становится возможно воспроизводить и необходимую базальную секрецию инсулина, и прандиальные болюсы с низким риском гипогликемических состояний.

Чаще всего у больных СД 1-го типа используется базис-болюсная инсулинотерапия (режим многократных инъекций инсулина – МИИ), при которой базальная секреция инсулина воспроизводится с помощью 1 или 2 инъекций инсулина средней продолжительности действия (инсулин изофан) либо инсулинового аналога длительного действия, а прандиальная секреция инсулина замещается введением инсулина короткого действия либо инсулинового аналога ультракороткого действия перед приемами пищи.

Одновременно с появлением новых препаратов инсулина в клиническую практику внедряются наиболее оптимальные методы введения инсулина, обеспечивающие лучший контроль углеводного обмена.

Методом, позволившим максимально приблизить инсулинотерапию к физиологическому ритму секреции инсулина поджелудочной железой, стала постоянная подкожная инфузия инсулина (ППИИ) с помощью портативного инсулинового дозатора (ИД) [1].

История применения ИД (инсулиновых помп) насчитывает около 40 лет, и сегодня в мире существует огромное их разнообразие. Доступность разных вариантов самих помп, инфузионных наборов, катетеров различной длины, разнообразия заполненных картриджей с инсулином, возможность одновременного непрерывного контроля глюкозы и передачи информации на другие электронные устройства обеспечили широкое внедрение ИД в практику.

ППИИ имеет ряд неоспоримых преимуществ: улучшение показателей гликемического контроля, более низкая вариабельность гликемии, снижение частоты гипогликемий, снижение частоты проколов кожи, возможность автоматического изменения скорости подачи инсулина, возможность передачи данных на компьютер с последующей их обработкой и анализом, улучшение качества жизни [2–6].

Тем не менее нужно учитывать и определенные риски, связанные с очень быстрым развитием гипергликемии и кетоацидоза при прекращении инфузии инсулина по какой-либо причине, возможное формирование липогипертрофий при несвоевременном чередовании мест установки иглы, местные аллергические реакции на компоненты лейкопластыря и/или материал канюли в виде покраснения и раздражения кожи, а также инфекции подкожной жировой клетчатки [6].

Показания к помповой инсулинотерапии разделяют на абсолютные и относительные [6]:

Абсолютные показания для взрослых пациентов включают:

1. Неудовлетворительные показатели гликемического контроля у пациентов с СД 1-го типа, несмотря на ин-

тенсифицированный режим инсулинотерапии, повторное терапевтическое обучение (в группе или индивидуально по специализированной структурированной программе), применение генно-инженерных аналогов инсулина, активное участие пациента в лечении:

- гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) $>7,0\%$ (или другой индивидуальный целевой показатель, согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [7]);
 - частые легкие гипогликемии (≥ 1 раза в сутки);
 - тяжелые гипогликемии (≥ 1 раза в год), в том числе вследствие сниженной чувствительности к гипогликемиям, независимо от HbA_{1c} ;
 - высокая вариабельность гликемии ($SD>4,0$ ммоль/л, $MAGE>5,0$ ммоль/л).
 - феномен «утренней зари», не корректируемый иначе чем ежедневным введением инсулина короткого действия или его аналогов в ночное время или ранние утренние часы.
2. СД 1-го типа на этапе планирования беременности и во время беременности, а также в послеродовом периоде, независимо от показателей гликемического контроля.

Относительные показания:

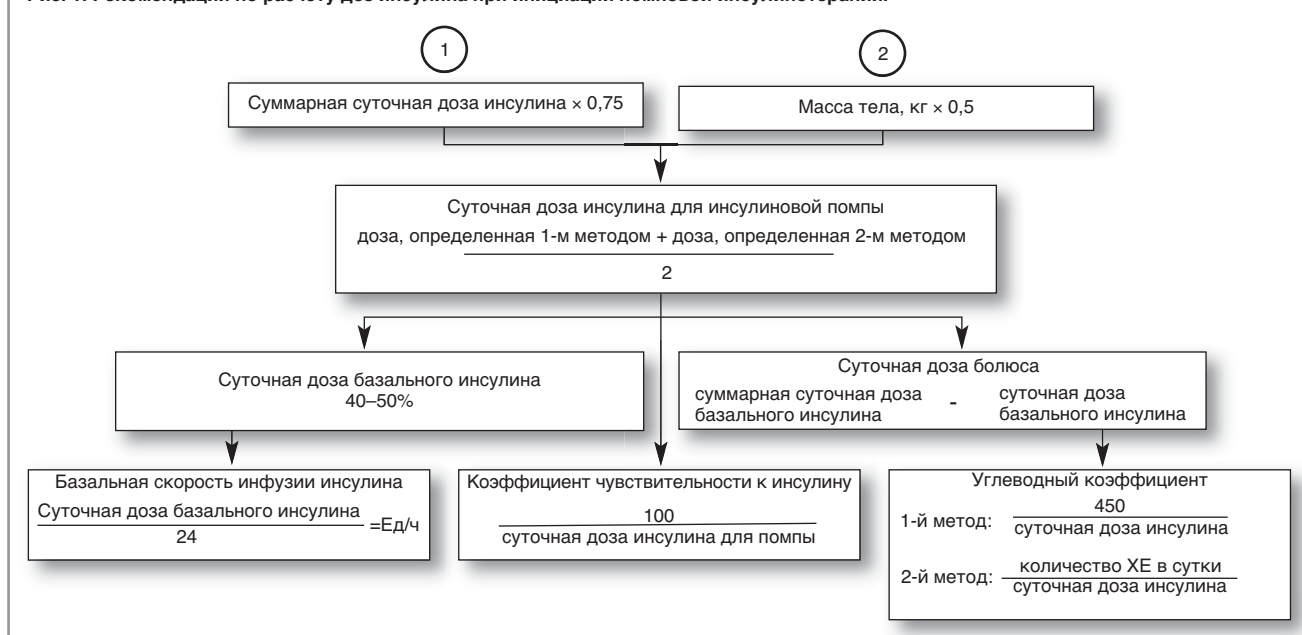
1. Впервые выявленный СД (в течение 12 мес).
2. Гестационный СД, требующий инсулинотерапии.
3. СД 2-го типа, требующий инсулинотерапии.
4. Пациенты с СД в старшей возрастной группе (>65 лет).
5. Выраженная вариабельность действия инсулина, вводимого подкожно в режиме МИИ.
6. Выраженная периферическая инсулинорезистентность.
7. Другие формы СД (монокенный, на фоне генетических синдромов, после панкреатэктомии, обусловленный приемом глюкокортикоидных гормонов и др.).
8. Низкое качество жизни, обусловленное факторами, связанными с МИИ.

Наличие поздних осложнений СД не является отдельным показанием для ППИИ. Нет достаточных доказательств того, что сам по себе способ инсулинотерапии путем ППИИ оказывает какое-либо значимое влияние на развитие или прогрессирование поздних осложнений СД иначе чем путем улучшения показателей гликемического контроля [6].

В основе работы ИД лежит базисно-болюсный принцип постоянного подкожного введения инсулина малыми дозами. Схема и принцип введения инсулина при применении ИД максимально соответствуют ритму работы здоровой поджелудочной железы, что обеспечивает оптимальный контроль уровня сахара в течение 24 ч. В ИД используется только один вид инсулина – аналог инсулина ультракороткого (предпочтительно) или инсулин короткого действия. Использование аналогов инсулина при ППИИ позволяет вводить их непосредственно перед едой в отличие от обычных инсулинов короткого действия, которые вводят за 30 мин до еды [8, 9].

Использование ППИИ дает возможность отказываться от введения продленного инсулина и оптимизировать базальную инсулиномию за счет введения малых доз ультракороткого инсулина каждый час, которые точно соответствуют индивидуальным особенностям организма больного СД 1-го типа. Базальный уровень инсулина может быть

Рис. 1. Рекомендации по расчету доз инсулина при инициации помповой инсулинотерапии.



изменен в зависимости от индивидуальных особенностей углеводного обмена и режима дня. ИД позволяет программировать сразу несколько режимов введения базального инсулина, что снижает риск развития гипогликемии в ночные часы или между приемами пищи, а также позволяет избежать резкого повышения гликемии в ранние утренние часы [10].

В любое время, в зависимости от потребности организма в инсулине, пациент самостоятельно может уменьшать или увеличивать базальный режим введения инсулина или отключать ИД на короткий период времени (до 30 мин).

Введение инсулина с помощью ИД осуществляется в двух режимах: непрерывной подачи инсулина в микродозах с шагом 0,1 Ед (базальный режим) и введения инсулина на прием пищи или при высоком уровне гликемии (болюсный режим) [11–13]. Замещение физиологической потребности в базальном инсулине в течение суток позволяет избежать развития гипогликемических состояний, прибавки массы тела, отпадает необходимость в дополнительных приемах пищи. Во время приема пищи потребность организма в инсулине компенсируется дополнительной болюсной подачей препарата путем нажатия соответствующей кнопки на ИД.

Согласно существующим рекомендациям при установке ИД в амбулаторных условиях пациент должен ежедневно связываться с лечащим врачом с целью коррекции настроек помпы. Повторный визит желательно запланировать на 3-й день после установки помпы для смены инфузионного набора в присутствии врача. В дальнейшем визиты пациента должны осуществляться ежемесячно, после окончания подбора настроек – 1 раз в 3 мес [14].

На сегодняшний день существует отработанный алгоритм определения начальных настроек ИД (рис. 1).

Перед установкой ИД необходимо прекратить введение инсулина изофана за 12 ч, а аналогов инсулина продленного действия – за 24 ч. С целью профилактики гипергликемии в течение этого периода времени контролировать уровень глюкозы крови при помощи инъекций инсулина ультракороткого действия каждые 3–4 ч.

Если пациент по какой-либо причине ввел базальный инсулин, необходимо уменьшить скорость инфузии препарата на 50–90% на весь период действия [9].

При наличии у больного феномена утренней зари в ранние утренние часы к базисной дозе добавляется 0,1 Ед/ч; при наличии гипогликемий в ночное время базисная доза

уменьшается на 0,1 Ед/ч во временном интервале, когда фиксировались эпизоды гипогликемии. При гипергликемии в ночное время или более чем через 3 ч после приема пищи к базисной дозе добавляется 0,1 Ед/ч. Оптимальная базальная скорость не дает уровню глюкозы крови подниматься или опускаться более чем на 1,7 ммоль/л в период сна или на протяжении 5 ч при голодании.

Не менее существенное значение при расчете доз инсулина имеет правильный подбор болюсной дозы. При применении ИД существует возможность использовать разные варианты болюсного введения. «Стандартный» болюс вводится на прием пищи или при гипергликемии. «Пролонгированный» болюс вводится в заданный период времени – от 15 мин до 12 ч. «Многоволновой» болюс состоит из «стандартного» и «пролонгированного» и применяется при приеме пищи, богатой белком, жиром и при гастропарезе. «Многоволновой» болюс удобен при продолжительном приеме пищи – во время длительных обедов, встреч или при приеме пищи, которая медленно усваивается [15].

Использование разных типов болюса обеспечивает пациенту большую свободу в повседневной жизни и способствует снижению вариабельности гликемии в постпрандиальном периоде [10].

В данной статье мы хотели бы подробнее остановиться на ИД Акку-Чек Спирит Комбо, представляющих собой компактные электронные устройства, в герметичном корпусе которых располагаются картридж с инсулином короткого/аналогом ультракороткого действия и электромотор,двигающий поршень внутри картриджа под управлением микропроцессоров. Инсулин поступает в организм через инфузионный комплект, состоящий из длинного гибкого катетера и канюли, находящейся под кожей.

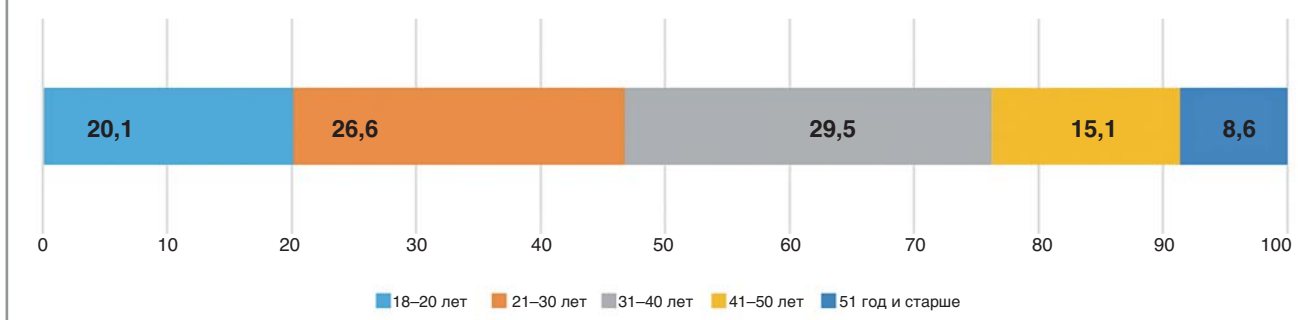
Введение инсулина осуществляется в двух режимах: постоянная подача в малых дозах (базальный уровень с шагом введения 0,005 Ед, т.е. в течение 1 мин введение инсулина осуществляется 20 раз) и болюсный режим при приеме пищи или высоком уровне гликемии (скорость подачи болюсного инсулина 1 Ед за 5 с).

Если в резервуаре ИД остается от 0 до 20 Ед инсулина, подается сигнал предупреждения «инсулин в картридже заканчивается».

Современная комбинированная система Акку-Чек Спирит Комбо содержит ИД и глюкометр, который одновременно выполняет функцию болюсного калькулятора. Необходимо выбрать вид пищи, уровень физической актив-

Сравнение показателей больных СД 1-го типа на терапии с использованием ИД (1-я группа) и на базис-болюсной инсулинотерапии (2-я группа)			
	ИД Акку-Чек Спирит Комбо, 1-я группа (n=139)	Базис-болюсная инсулинотерапия, 2-я группа (n=139)	p
Муж./жен.	46/54	46/54	0,2
Возраст, лет	32,8 (±12,7)	33,0 (±12,7)	0,3
Длительность СД	16,5 (±10,1)	16,4 (±10,0)	0,3
Уровень HbA _{1c}	7,4 (±1,1)	8,0 (±0,9)	<0,05

Рис. 2. Распределение больных СД 1-го типа, использующих ИД Акку-Чек Спирит Комбо (1-я группа), по возрасту (%).



ности, и система даст рекомендации по дозе и типу болюсного инсулина, который требуется ввести с учетом уровня гликемии.

В системе Акку-Чек Спирит Комбо экран глюкометра полностью повторяет информацию дисплея ИД. Имеются звуковой, визуальный и вибрационный сигналы, предупреждающие пользователя о высокой или низкой гликемии, а также о необходимости смены инфузионного набора. Кроме того, в систему заложена функция анализа суточной гликемии с указанием периода времени нахождения пациента в разном диапазоне сахаров. Такая система позволяет оперативно реагировать на все колебания гликемии, улучшать компенсацию углеводного обмена, повышать мотивацию пациентов, вести более активный образ жизни без боязни развития гипогликемии.

С помощью данных Федерального регистра сахарного диабета (ФРСД) можно сравнить результаты терапии пациентов, использующих разные способы введения инсулина, в том числе и сопоставить показатели углеводного обмена у больных СД 1-го типа, использующих ИД либо находящихся на базис-болюсной инсулинотерапии.

Цель исследования – оценить эффективность терапии с использованием ИД Акку-Чек Спирит Комбо по сравнению с режимом МИИ у больных СД 1-го типа.

Задачи исследования:

- 1) сформировать из ФРСД по Москве выборку больных СД 1-го типа, использующих в терапии ИД Акку-Чек Спирит Комбо;
- 2) сформировать из ФРСД по Москве выборку больных СД 1-го типа на режиме МИИ, сопоставимую по численности, половому составу, возрасту и продолжительности заболевания с группой пациентов, использующих ИД;
- 3) провести статистический анализ полученных данных.

Материалы и методы

По данным ФРСД доля больных СД 1-го типа составляет 5,7% от всех больных СД [16]; в Москве на учете состоят 17 839 больных СД 1-го типа [17]. Из них получают инсулинотерапию с помощью ИД Акку-Чек Спирит Комбо – 139 человек (1-я группа).

Для каждого пациента из 1-й группы была сформирована отдельная выборка из всех пациентов на базис-болюсной инсулинотерапии, соответствующих по полу, возрасту и продолжительности заболевания. Таким образом, каждому па-

циенту из 1-й группы по основным требуемым показателям соответствовали от 2 до 16 пациентов на базис-болюсной инсулинотерапии, из которых с помощью генератора случайных чисел выбирался 1 пациент для включения в контрольную группу (2-я группа). Соответственно, была сформирована контрольная группа (2-я группа) пациентов на базис-болюсной инсулинотерапии, также содержащая 139 человек.

Статистический анализ данных проводился с использованием программы Excel 2016.

Результаты

На 01.09.2018 на учете в ФРСД по Москве состояли 17 839 взрослых больных СД 1-го типа: 9704 (54,4%) мужчины и 8135 (45,6%) женщины. Преобладание мужчин в когорте пациентов с СД 1-го типа соответствует данным ФРСД по Российской Федерации [16]. Средний возраст больных – 42,1 (±14,4) года, средняя длительность заболевания – 16,7 (±11,7) года. Наибольшее число пациентов находилось в возрастной группе 31–40 лет (26,6%), 41–50 лет (20,7%) и 21–30 лет (19,4%), при этом 12,8% пациентов были старше 60 лет [17].

139 больных СД 1-го типа (1-я группа) получали инсулинотерапию с использованием ИД Акку-Чек Спирит Комбо, среди них 64 (46,0%) мужчины и 75 (54,0%) женщины. Средний возраст пациентов 1-й группы – 32,8 (±12,7) года, что статистически значительно меньше ($p < 0,05$), чем в целом по диспансерной группе больных СД 1-го типа (42,1 ± 14,4 года). Распределение больных 1-й группы по возрасту представлено на рис. 2, большинство пациентов (76,3%) находятся в возрастной группе до 40 лет.

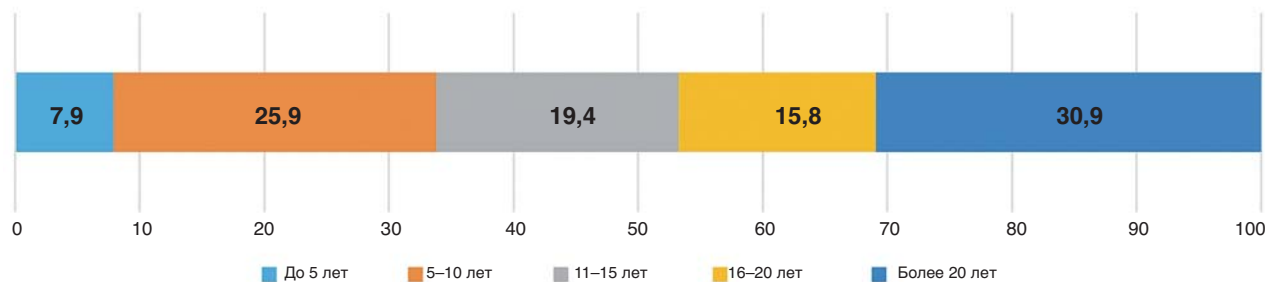
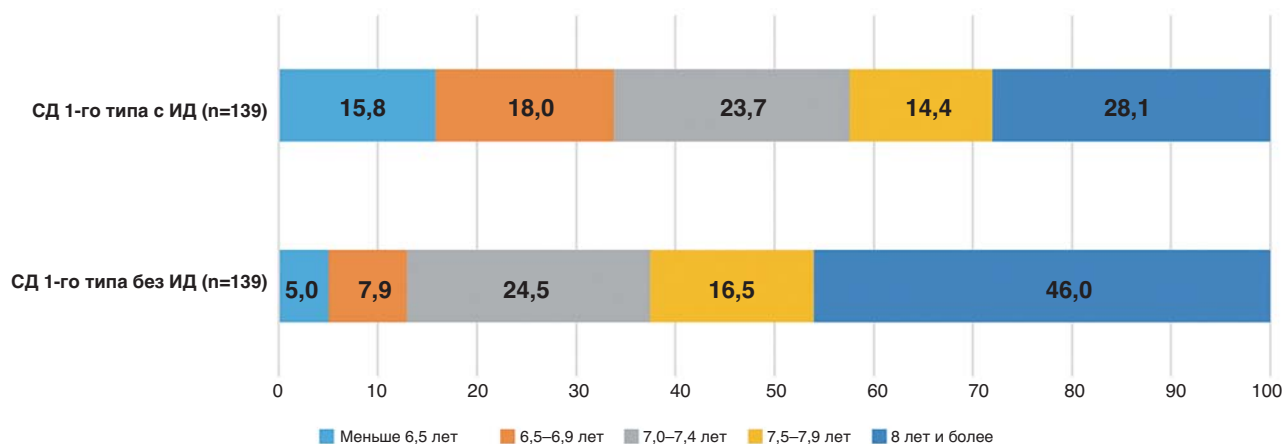
Длительность заболевания пациентов 1-й группы составила 16,7 (±10,1) года. Распределение больных по длительности заболевания представлено на рис. 3. Отмечается низкая доля больных с длительностью СД менее 5 лет (7,9%), 26% больных имеют длительность заболевания от 5 до 10 лет, но большинство пациентов (31%) имеют длительность заболевания более 20 лет (см. рис. 3).

Индекс массы тела пациентов составил 23,5 (±3,9) кг/м².

Средний уровень HbA_{1c} больных СД 1-го типа на ИД составил 7,4 (±1,1)%.

Для того чтобы провести сравнение уровня HbA_{1c} у пациентов, использующих ИД, и пациентов на базис-болюсной инсулинотерапии, была сформирована группа пациентов (2-я группа), сопоставимая с 1-й по половому составу, возрасту и длительности заболевания.

Рис. 3. Распределение больных СД 1-го типа, использующих ИД Акку-Чек Спирит Комбо (1-я группа) по длительности заболевания (%).

Рис. 4. Распределение больных СД, использующих и не использующих ИД, по уровню HbA_{1c} (%).

Сравнение основных показателей пациентов 1 и 2-й группы представлено в таблице.

Уровень HbA_{1c} в группе больных СД 1-го типа, использующих ИД Акку-Чек Спирит Комбо (1-я группа), оказался статистически значимо ($p < 0,05$) ниже, чем среди пациентов 2-й группы (см. таблицу), разница составила 0,6%.

Распределение больных 1-й группы по длительности заболевания представлено на рис. 2. Большинство пациентов (76,3%) находятся в возрастной группе до 40 лет.

При анализе длительности заболевания пациентов 2-й группы отмечается низкая доля больных с длительностью СД менее 5 лет (7,9%), 26% больных имеют длительность заболевания от 5 до 10 лет, но большинство пациентов (31%) имеют длительность заболевания более 20 лет (рис. 3).

Уровень HbA_{1c} в группе больных СД 1-го типа, использующих ИД Акку-Чек Спирит Комбо (1-я группа), оказался статистически значимо ($p < 0,05$) ниже, чем среди пациентов 2-й группы (см. таблицу), разница составила 0,6%.

Доля пациентов с уровнем HbA_{1c} < 7,0% была значительно выше в 1-й группе (33,8 и 12,9% соответственно, $p < 0,05$), при этом доля больных с уровнем HbA_{1c} ≥ 8,0% была выше во 2-й группе (46,0 и 28,1% соответственно, $p < 0,05$); рис. 4.

Не было выявлено статистически значимых различий в частоте встречаемости осложнений и сопутствующих заболеваний в группе пациентов, использующих и не использующих ИД Акку-Чек Спирит Комбо.

В заключение приведем клинический пример, наглядно демонстрирующий возможности помповой инсулинотерапии в управлении СД 1-го типа при лабильном течении заболевания.

Клинический пример

Пациент Б., 24 лет, поступил в стационар 11.09.2017 с жалобами на общую слабость, снижение остроты зрения, колебания уровня глюкозы крови от 2,0 до 17,0 ммоль/л, боли в ногах и судороги в икроножных мышцах, преимущественно в ночное время.

Из анамнеза известно, что он считает себя больным с конца декабря 2014 г., когда появились жалобы на общую слабость и быструю утомляемость, сухость во рту и жажду. В начале марта 2015 г. отмечено резкое ухудшение состояния, в связи с чем обратился в поликлинику по месту учебы, где при измерении уровня глюкозы крови было зафиксировано повышение до 23,3 ммоль/л. Пациент был экстренно госпитализирован бригадой скорой медицинской помощи в эндокринологическое отделение городской больницы, где поставлен диагноз СД 1-го типа. В условиях стационара была инициирована интенсифицированная инсулинотерапия, которая в настоящее время представлена аналогом инсулина длительного действия гларгин 300 по 25 Ед в 22:00 и аналогом инсулина ультракороткого действия аспарт по 5–8 Ед перед основными приемами пищи (потребность на 1 хлебную единицу – ХЕ – 1 Ед инсулина, средняя суточная доза 25 Ед).

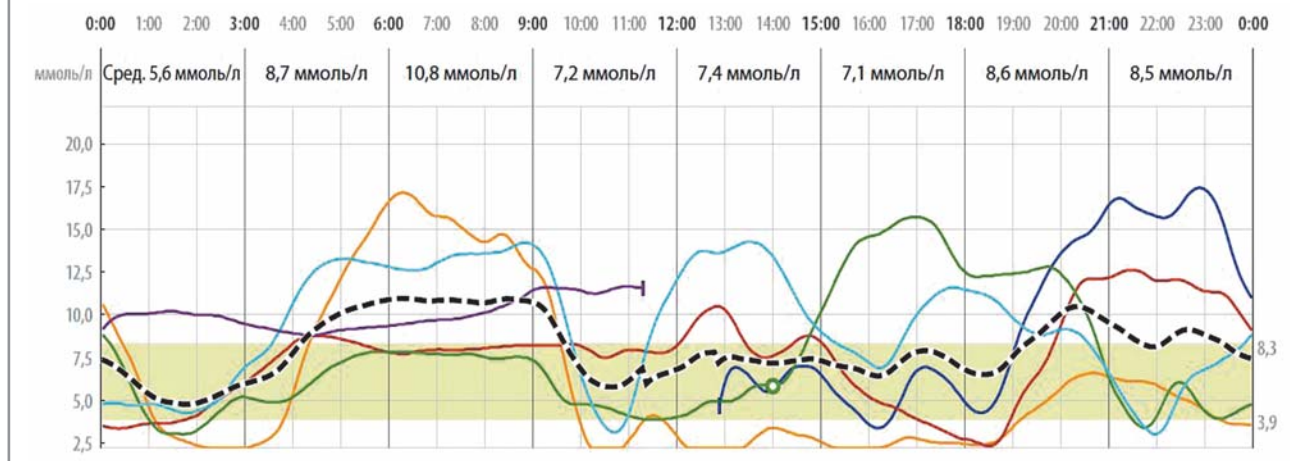
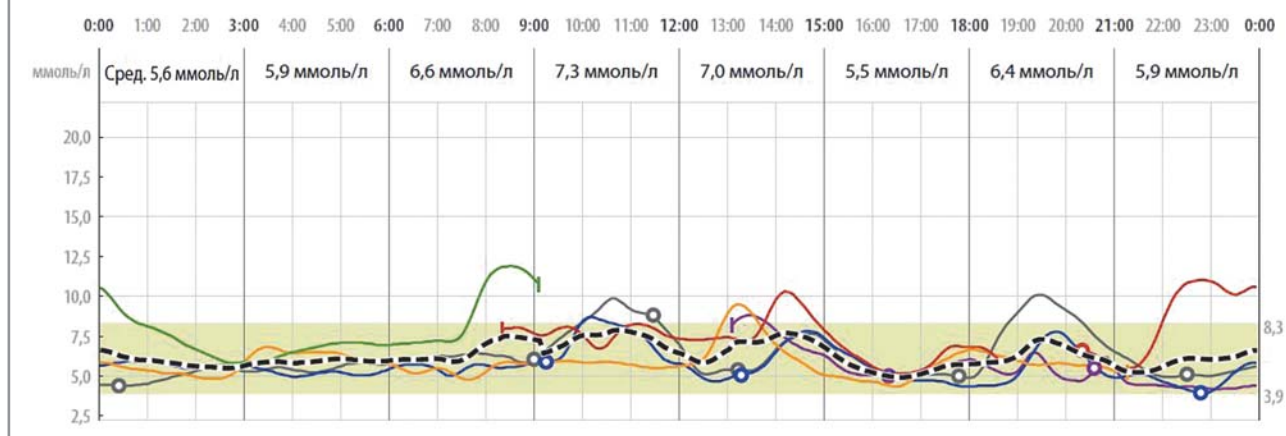
Пациент проводит регулярный самоконтроль гликемии, обучен системе оценки углеводов по ХЕ, проводит коррекцию доз инсулина ультракороткого действия в зависимости от гликемии, количества углеводов и планируемой физической нагрузки. Гипогликемические состояния случаются часто, даже при небольшой физической нагрузке, иногда в ночное время, периодически отмечаются эпизоды повышения гликемии до 17 ммоль/л, которые пациент не может объяснить.

В последний месяц пациента начали беспокоить боли в ногах и судороги в икроножных мышцах, преимущественно в ночное время.

Уровень HbA_{1c} при поступлении – 8,5%.

Данные непрерывного мониторинга гликемии при поступлении представлены на рис. 5.

Учитывая выраженную вариабельность показателей гликемии, несмотря на отсутствие дефектов расчета дозы инсулина, подсчета ХЕ и техники инъекций инсулина, пациенту была рекомендована помповая инсулинотерапия и установлен ИД Акку-Чек Спирит Комбо. Во время госпитализации и на последующем амбулаторном этапе проводилась коррекция базального профиля в зависимости от

Рис. 5. Данные суточного мониторинга гликемии пациента Б. при поступлении в стационар.**Рис. 6. Данные суточного мониторинга гликемии пациента Б. через 2 мес после установки ИД Акку-Чек Спирит Комбо.**

режима дня, а также уточнение углеводного коэффициента и коэффициента чувствительности. Через 2 мес было проведено повторное мониторирование гликемии (рис. 6).

При анализе кривых колебания уровня гликемии, изображенных на рис. 5, 6, очевидно качественное изменение показателей углеводного обмена. На рис. 6, отражающем колебания гликемии через 2 мес после установки ИД Акку-Чек Спирит Комбо, отсутствуют гипогликемические состояния и крайне редко отмечается превышение верхней границы установленного целевого диапазона гликемии (8,3 ммоль/л). До установки ИД пациент около 1/2 времени суток имел уровень глюкозы выше 8,3, при этом отмечались частые гипогликемические состояния с уровнем гликемии 2,5 ммоль/л и ниже.

Данный пример наглядно демонстрирует преимущества помповой инсулинотерапии у пациентов с плохо контролируемым на фоне стандартной базис-болюсной инсулинотерапии СД.

Тем не менее необходимо еще раз подчеркнуть, что такой вариант терапии не избавляет пациентов от необходимости учитывать углеводы пищи и проводить регулярный самоконтроль, а также адаптировать настройки ИД к изменениям физической активности, фазам менструального цикла у женщин, присоединению интеркуррентных заболеваний и т.п. Желание и возможность пациента контролировать эти параметры являются обязательными условиями при отборе кандидатов на помповую инсулинотерапию.

Выводы

1. Уровень HbA_{1c} у больных СД 1-го типа, получающих терапию с использованием ИД Акку-Чек Спирит Комбо, в

среднем на 0,6% ниже, чем у пациентов на базис-болюсной инсулинотерапии ($p < 0,05$).

2. Доля пациентов с уровнем $HbA_{1c} < 7,0\%$ была выше у больных СД 1-го типа, получающих терапию с использованием ИД Акку-Чек Спирит Комбо (33,8 и 12,9% соответственно, $p < 0,05$).
3. Доля больных с уровнем $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ была выше в группе пациентов на базис-болюсной инсулинотерапии (46,0 и 28,1% соответственно, $p < 0,05$).

Литература/References

1. Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25 (3): 593–98.
2. Bode BW, Sabbah HT, Gross TM et al. Diabetes management in the new millennium using insulin pump therapy. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18 (1): 14–20.
3. Bode BW, Steed RD, Davidson PC. Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type I diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl. 1): s110–s110.
4. Boland EA, Grey M, Oesterle A et al. Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and chance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22 (11): 1779–84.
5. Misso ML, Egberts KJ, Page M et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1:CD005103. DOI: 10.1002/14651858.CD005103.pub2
6. Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Филиппов Ю.И. и др. Клинические рекомендации по помповой инсулинотерапии и непрерывному мониторингованию гликемии у больных сахарным диабетом. https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recommendations/rec_pompovaya_insulinoterapia_2015.pdf / Shestakova M.V., Maiorov A.Iu., Filippov Iu.I. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po pompovoi insulinoterapii i nepreryvnomu monitorirovaniu glikemii u bol'nykh sakharnym diabetom. <https://www.en->

- docrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/rec_pompo-
vaya_insulinoterapia_2015.pdf [in Russian]
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной
медицинской помощи больным сахарным диабетом. 2017; 8 [https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/al-
gosd.pdf](https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/al-
gosd.pdf) / Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Iu. Algoritmy spetsializirovan-
noi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. 2017; 8
[https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-reco-
mendations/algosd.pdf](https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-reco-
mendations/algosd.pdf) [in Russian]
8. Heinemann L et al. Insulin pump risks and benefits: a clinical appraisal of pump safety
standards, adverse event reporting, and research needs: a joint statement of the Europe-
an Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association Diabetes
Technology Working Group. *Diabetes Care* 2015; 38 (4): 716–22.
9. Bode BW. An Expert Opinion on Advanced Insulin Pump Use in Youth with Type 1 Diabe-
tes. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19 (3): 145–54.
10. Karges B. Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe
Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and
Young Adults With Type 1 Diabetes. *JAMA* 2017; 318 (14): 1358–66.
11. Amod A, Carrihill M, Dave J et al. Continuous subcutaneous insulin infusion thera-
py in type 1 diabetes: 2013 clinical guidelines and recommendations from the As-
sociation of Clinical Endocrinologists of South Africa (ACE-SA). *JEMDSA* 2013; 18
(1): 15–9.
12. Aronson R et al. Sustained efficacy of insulin pump therapy compared with multiple daily
injections in type 2 diabetes: 12-month data from the OpT2mise randomized trial. *Diabe-
tes Obes Metab* 2016; 18 (5): 500–7.
13. McCrea DL. A Primer on Insulin Pump Therapy for Health Care Providers. *Nurs Clin North
Am* 2017; 52 (4): 553–64.
14. McAuley SA. Insulin pump basal adjustment for exercise in type 1 diabetes: a randomised
crossover study. *Diabetologia* 2016; 59 (8): 1636–44.
15. Анциферов М.Б., Котешкова О.М., Клейменова С.А. Инициация терапии с использо-
ванием инсулиновой помпы у больных сахарным диабетом 1 типа. *Фарматека*.
2011; 3: 30–6. / Antsiferov M.B., Koteschkova O.M., Kleimenova S.A. Initsiatsiia terapii s is-
pol'zovaniem insulinovoi pompy u bol'nykh sakharnym diabetom 1 tipa. *Farmateka*. 2011;
3: 30–6. [in Russian]
16. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской
Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры угле-
водного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального
регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет. 2018; 21 (3): 144–59.
DOI: 10.14341/DM9686 / Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. i dr. Sakharnyi dia-
bet v Rossiiskoi Federatsii: rasprostranennost', zabolevaemost', smertnost', parametry ug-
levodnogo obmena i struktura sakharnosnizhaiushchei terapii po dannym Federal'nogo re-
gistra sakharnogo diabeta, status 2017 g. *Sakharnyi diabet*. 2018; 21 (3): 144–59. DOI:
10.14341/DM9686 [in Russian]
17. Демидов Н.А., Мишра О.А., Анциферов М.Б. Сахарный диабет 1 типа в Моск-
ве – 2018 г. (по данным Московского сегмента Федерального регистра сахар-
ного диабета). *Фарматека*. 2018; 11; 7–78. DOI: [https://dx.doi.org/10.18565/phar-
mateca.2018.11.74-78](https://dx.doi.org/10.18565/phar-
mateca.2018.11.74-78) / Demidov N.A., Mishra O.A., Antsiferov M.B. Sakharnyi dia-
bet 1 tipa v Moskve – 2018 g. (po dannym Moskovskogo segmenta Federal'nogo re-
gistra sakharnogo diabeta). *Farmateka*. 2018; 11; 74–8. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2018.11.74-78> [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Демидов Николай Александрович – канд. мед. наук, врач-эндокринолог, ГБУЗ «Городская больница г. Московский». E-mail: nicolay13@mail.ru

Котешкова Ольга Михайловна – канд. мед. наук, зав. отд-нием обучения и лечения диабета, ГБУЗ «Эндокринологический диспансер». E-mail: Koala58@mail.ru

Пашкова Евгения Юрьевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием эндокринологии, ГБУЗ «ГКБ им. С.П.Боткина». E-mail: parlodel@mail.ru

Мишра Ольга Александровна – канд. мед. наук, зав. отд-нием эндокринологии ГБУЗ ГП №5. E-mail: Endogp5@mail.ru

