

# CONSILIUM MEDICUM

Том 21, №12, 2019

VOL. 21, No. 12, 2019

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

## ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ INTERNAL MEDICINE

### Главная тема: ВОПРОСЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Тиреоидиты

Узловой зоб

Лабораторная диагностика опухолевых заболеваний щитовидной железы

Ожирение

Предиабет

Самоконтроль гликемии

### ВОПРОСЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

Комплексное лечение гипертонической болезни у пациентов с ишемической болезнью сердца

Современные возможности терапии легочной гипертензии

Проблемы гериатрии

Рекомендации Европейского общества кардиологов

Выгорание как профессиональная проблема современного здравоохранения

Лекарственная коррекция кардиогенной энцефалопатии

Антиаритмические препараты в клинической практике

Нарушения пуринового обмена: диагностика и терапия





Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины.

## Главный редактор журнала:

**Фомин Виктор Викторович,**

чл.-кор. РАН, д. м. н., профессор,

Первый Московский государственный медицинский университет

им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Редактор главной темы номера «Вопросы эндокринологии»:

**Трошина Екатерина Анатольевна,**

чл.-кор. РАН, д. м. н., профессор,

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии,

Москва, Россия

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ, CONSILIUM MEDICUM 2019, ТОМ 21, №12

### Белая Жанна Евгеньевна,

д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр  
эндокринологии, Москва, Россия

### Пигарова Екатерина Александровна,

к. м. н., Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии,  
Москва, Россия

### Бирюкова Елена Валерьевна,

д. м. н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический  
университет им. А.И. Евдокимова, Московский клинический научно-практический  
центр им. А.С. Логинова, Москва, Россия

### Шестакова Марина Владимировна,

академик РАН, д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский  
центр эндокринологии, Москва, Россия

### Мельниченко Галина Афанасьевна,

академик РАН, д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский  
центр эндокринологии, Москва, Россия

### Фадеев Валентин Викторович,

чл.-кор. РАН, д. м. н., профессор, Первый Московский государственный  
медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),  
Москва, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи,  
информационных технологий и массовых коммуникаций.

**Свидетельство о регистрации:** ПИ №ФС77-63969 от 18 декабря 2015 г.

**Периодичность:** 12 раз в год.

**Учредитель:** ЗАО «Медицинские издания»

**Издатель:** ЗАО «Консилиум Медикум»

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

**Типография:** 107023, Москва, ул. Электrozаводская, 21

Общий тираж: 55 тыс. экз.

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

**Каталог «Пресса России»** 11776.

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

[orscience.ru](http://orscience.ru)

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением  
редакции журнала.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

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

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале,  
допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2019 г.

## Объединённая редакция

**Адрес:** 127055,

Россия, Москва,

ул. Новослободская, 31к4

**Телефон:** +7 (495) 098-03-59

**Сайт:** [orscience.ru](http://orscience.ru)

**E-mail:** [or@hmpm.ru](mailto:or@hmpm.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

### Литературные редакторы-корректоры:

М.Э. Витвицкая, О.В. Мелентьева

### Дизайн и верстка:

С.Л. Сиротин

## ММА «МедиаМедика»

**Адрес:** 115054, Россия,

Москва, Жуков проезд, 19

**Почтовый адрес:** 127055, Москва, а/я 37

**Телефон:** +7 (495) 926-29-83

**Сайт:** [con-med.ru](http://con-med.ru)

**E-mail:** [media@con-med.ru](mailto:media@con-med.ru)

### Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат

### Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева

### Директор по рекламе:

Н.М. Сулова

### Менеджеры по рекламе:

Т.А. Романовская, А.С. Спирина, С.Ю. Шульгина

### Подписка:

[subscribe@con-med.ru](mailto:subscribe@con-med.ru)

+7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

# CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (Print)  
ISSN 2542-2170 (Online)

con-med.ru

Vol. 21, No. 12, 2019

Peer-reviewed scientific and practical periodical publication for health care professionals.

The Journal was founded in 1999.

The Journal publishes national and foreign recommendations, original works, reviews, as well as lectures, materials of conferences, congresses, forums, clinical cases on the most pressing scientific and practical problems of modern medicine.

## Editor-in-Chief:

**Victor V. Fomin,**

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Editor of the main topic of the issue "Questions of endocrinology":

**Ekaterina A. Troshina,**

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

## EDITORIAL BOARD, CONSILIUM MEDICUM 2019, VOLUME 21, No. 12

**Zhanna E. Belaia,**

M.D., Ph.D., Professor, National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

**Elena V. Biryukova,**

M.D., Ph.D., Professor, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center, Moscow, Russia

**Galina A. Melnichenko,**

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

**Ekaterina A. Pigarova,**

Ph.D., National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

**Marina V. Shestakova,**

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

**Valentin V. Fadeyev,**

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

**Registration number:** ПИ №ФС77-63969.

**Publication frequency:** 12 times per year.

**Founder:** Meditsinskie izdaniya

**Publisher:** Konsilium Medikum

**Publisher address:** 3, 40 Novii Zikovskii tr., Moscow, Russia

**Printing House:** 21 Electrozavodskaya st., Moscow, Russia

Circulation: 55 000 copies.

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

**Catalogue "Pressa Rossii"** 11776.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article.

[orscience.ru](http://orscience.ru)

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint.

The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2019.

## Ob'yedinennaya redaktsiya

### Address:

31c4 Novoslobodskaya st., Moscow, Russia

**Phone:** +7 (495) 098-03-59

**Website:** [orscience.ru](http://orscience.ru)

**E-mail:** [or@hpmp.ru](mailto:or@hpmp.ru)

### Medical Director:

Boris A. Filimonov

### Chief Executive:

Evelina A. Batova

### Science editors:

Darya V. Volkova, Margarita B. Kapelovich,

Denis A. Kataev, Elena V. Naumova

### Literary Editor-proofreaders:

Marina E. Vitvitskaya, Olga V. Melenteva

### Design and layout:

Sergey L. Sirotnin

## MMA "MediaMedica"

### Address:

19 Zhukov tr., Moscow, Russia

**Postal address:** P.O.B. 37, Moscow, 127055

**Phone:** +7 (495) 926-29-83

**Online version:** [con-med.ru](http://con-med.ru)

**E-mail:** [media@con-med.ru](mailto:media@con-med.ru)

### Management and development Adviser:

Tatiana L. Scorobogat

### Key account Manager:

Nelly A. Zueva

### Advertising services Director:

Natalia M. Surova

### Advertising services managers:

Tatyana A. Romanovskaya,

Anna S. Spirina, Svetlana J. Shulgina

### Subscription:

[subscribe@con-med.ru](mailto:subscribe@con-med.ru)

+7 (495) 926-29-83 (add. 125)

 объединённая  
редакция

 **MEDIAMEDICA**

**АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ**

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Макацария А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Подзолкова Н.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Прилепская В.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ**

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Хаитов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ**

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)  
 Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Драпкина О.М., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Кириченко А.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Сычѳв Д.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)  
 Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ**

Бордин Д.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)  
 Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)  
 Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)

**ГЕРОНТОЛОГИЯ и ГЕРИАТРИЯ**

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Ткачева О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)

**ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ**

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)  
 Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)

**ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ**

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)

Сидоренко С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
 Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)

**КАРДИОЛОГИЯ**

Аронов Д.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Барбараш О.Л., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Кемерово)  
 Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Бойцов С.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Никифоров В.С., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
 Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Чазова И.Е., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

**ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА**

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Трофимова Т.Н., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
 Тюрин И.Е., профессор, д.м.н. (Москва)

**НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ**

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Гринь А.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Стаховская Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**БОЛЕЗНИ УХА, ГОРЛА и НОСА**

Карпищенко С.А., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
 Косяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Крюков А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Морозова С.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Рязанцев С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
 Свистушкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)

**ПУЛЬМОНОЛОГИЯ**

Авдеев С.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)  
 Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
 Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)  
 Курбачева О.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**РЕВМАТОЛОГИЯ**

Алексеева Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)

**УРОЛОГИЯ**

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Коган М.И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону)  
 Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Пушкарь Д.Ю., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**ФТИЗИАТРИЯ**

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)

**ХИРУРГИЯ**

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Кириченко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)

**ЭНДОКРИНОЛОГИЯ**

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
 Шестакова М.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**OBSTETRICS and GYNECOLOGY**

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY**

Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**INTERNAL MEDICINE**

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)  
 Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei A. Kirichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)  
 Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**GASTROENTEROLOGY**

Dmitrii S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Maria Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)  
 Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)  
 Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**GERONTOLOGY and GERIATRICS**

Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**INTENSIVE THERAPY**

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)  
 Leonid E. Tsylin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**INFECTIO and ANTIMICROBIAL THERAPY**

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**CARDIOLOGY**

David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)  
 Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

**RADIOLOGY**

Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Valentin E. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**NEUROLOGY**

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei A. Grin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Leonid B. Likhterman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Ludmila V. Stakhovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**OTORHINOLARYNGOLOGY**

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergey V. Ryazancev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**PULMONOLOGY**

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksandr A. Vizel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)  
 Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)  
 Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**RHEUMATOLOGY**

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**UROLOGY**

Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Mihail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)  
 Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**PTHYSIOLOGY**

Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**SURGERY**

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ENDOCRINOLOGY**

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

# Содержание

## ВОПРОСЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ (главный редактор – Е.А. ТРОШИНА)

### РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

**Тиреодиты. Методические рекомендации (в помощь практическому врачу)**

Е.А. Трошина, Е.А. Панфилова, М.С. Михина, М.А. Свиридонова

10

### РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

**Узловой зоб. Методическое пособие**

Ф.М. Абдулхабирова, В.Э. Ванушко, Т.В. Солдатова, Е.А. Трошина

23

### РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

**Лабораторная диагностика опухолевых заболеваний щитовидной железы**

А.Ю. Абросимов, Ф.М. Абдулхабирова, Л.В. Никанкина, Е.А. Трошина

31

### РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

**Ожирение (необходимые лабораторные методы диагностики). Методические рекомендации для врачей первичного звена**

Е.А. Трошина, К.А. Комшилова, Е.В. Ершова, Л.В. Никанкина, Н.М. Малышева

48

### МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИЙ

**Предиабет, современное представление о факторах риска и профилактике сахарного диабета 2-го типа (по материалам Конгресса «Человек и лекарство»)**

51

### ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ

**Роль самоконтроля гликемии в снижении риска развития диабетических микро- и макроангиопатий**

Г.А. Батрак, С.Е. Мясоедова, А.Н. Бродовская

55

### ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**Место препаратов витамина D в комплексной терапии больных сахарным диабетом 2-го типа и диабетической периферической нейропатией**

А.П. Степанова, Т.Л. Каронова

59

## ВОПРОСЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

### ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**Применение Милдроната в комплексном лечении гипертонической болезни у пациентов с ишемической болезнью сердца и его влияние на морфофункциональное состояние сердца и сосудов**

В.П. Михин, Ф.Е. Хлебодаров, Д.А. Васильева, Н.И. Громнацкий

68

### ОБЗОР

**Место антагонистов рецепторов эндотелина в лечении легочной гипертензии**

Н.А. Шостак, А.А. Клименко, Д.Ю. Андрияшкина, Н.А. Демидова

74

### ОБЗОР

**Комбинация компонентов для поддержания или улучшения функционального статуса у пациентов пожилого и старческого возраста (anti-age medicine)**

А.П. Переверзев, О.Н. Ткачева, Д.В. Ермакова, Ю.В. Котовская, О.Д. Остроумова

81

### ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с острым коронарным синдромом и типами поведенческой активности А, АВ, Б**

А.И. Мартынов, Е.В. Акатова, Е.И. Первичко, О.П. Николин, И.В. Урлаева

89

### ОБЗОР

**Комбинированная гиполипидемическая терапия в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза (ESC/EAS) 2019 г.: место эзетимиба**

В.С. Гуревич

95

### ОБЗОР

**Выгорание как профессиональная проблема современного здравоохранения**

А.А. Свистунов, М.А. Осадчук, Е.Д. Миронова

101

### ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**Может ли добавление метаболического препарата левокарнитина к оптимальной медикаментозной терапии улучшить эффективность лечения у пожилых больных с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью и кардиогенной энцефалопатией?**

М.Е. Можейко, Е.В. Бушуева, М.В. Потанина, Е.А. Рябихин

106

### ОБЗОР

**Антиаритмический препарат пропafenон: место в клинической практике (обзор)**

А.В. Сыров, Т.В. Павлова

112

### ОБЗОР

**Рекомендации по артериальной гипертензии 2018 и 2019 годов: остается ли место свободным комбинациям?**

А.П. Переверзев, О.Д. Остроумова

118

### ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**Влияние таурина на уровень висцерального ожирения и выраженность дисфункции висцерального жира у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени**

М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, Е.Е. Горбачева, А.А. Ермоленко, М.А. Косивцова

128

### ЛЕКЦИЯ

**Нарушения пуринового обмена: диагностика и терапия (клиническая лекция)**

В.В. Борисов, Е.В. Ставровская

134

### ОБЗОР

**Инфекции мочевыводящих путей у больных нейрогенным мочевым пузырем**

Е.С. Филиппова, И.В. Баженов, А.В. Зырянов, И.В. Борзунов

139

# Content

## QUESTIONS OF ENDOCRINOLOGY (EDITOR OF THE MAIN TOPIC OF THE ISSUE – EKATERINA A. TROSHINA)

### EDITORIAL

#### Thyroiditis. Guidelines (to help a practitioner)

Ekaterina A. Troshina, Elena A. Panfilova, Margarita S. Mikhina, Marina A. Sviridonova 10

### EDITORIAL

#### Nodular goiter. Guidelines

Fatima M. Abdulkhabirova, Vladimir E. Vanushko, Tatiana V. Soldatova, Ekaterina A. Troshina 23

### EDITORIAL

#### Laboratory diagnosis of thyroid neoplasms

Aleksandr Iu. Abrosimov, Fatima M. Abdulkhabirova, Larisa V. Nikankina, Ekaterina A. Troshina 31

### EDITORIAL

#### Obesity (essential laboratory diagnostic tests). Guidelines for general medical practitioners

Ekaterina A. Troshina, Kseniia A. Komshilova, Ekaterina V. Ershova, Larisa V. Nikankina, Natalia M. Malysheva 48

### CONFERENCE PROCEEDINGS

**Prediabetes, modern view on risk factors and type 2 diabetes mellitus prevention (based on “Human and medication” congress materials) 51**

### BEST PRACTICE

#### The role of glycemia self-control in decrease of the risk of diabetic micro- and macroangiopathies?

Galina A. Batrak, Svetlana E. Miasoedova, Anna N. Brodovskaia 55

### ORIGINAL ARTICLE

#### The place of vitamin D supplementation in the complex therapy of type 2 diabetic patients with diabetic peripheral neuropathy

Anna P. Stepanova, Tatiana L. Karonova 59

## QUESTIONS OF PHARMACOTHERAPY OF INTERNAL DISEASES

### ORIGINAL ARTICLE

#### Mildronate use in complex treatment of arterial hypertension in patients with ischemic heart disease and its influence on heart and vessels morphofunctional state

Vadim P. Mikhin, Fedor E. Khlebodarov, Diana A. Vasil'eva, Nikolai I. Gromnatskii 68

### REVIEW

#### Endothelin receptor antagonists in pulmonary hypertension treatment

Nadezhda A. Shostak, Alesia A. Klimenko, Darya Iu. Andriyashkina, Natalia A. Demidova 74

### REVIEW

#### Combination of components for sustenance or improvement of elderly and senior age patients' functional status (anti-age medicine)

Anton P. Pereverzev, Olga N. Tkacheva, Darya V. Ermakova, Yulia V. Kotovskaya, Olga D. Ostroumova 81

### ORIGINAL ARTICLE

#### Functional state of the cardiovascular system in patients with acute coronary syndrome and types of behavioral activity A, AB, B

Anatoly I. Martynov, Evgeniya V. Akatova, Elena I. Pervichko, Olesya P. Nikolin, Inna V. Urlaeva 89

### REVIEW

#### Combined lipid-lowering therapy in European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) 2019 guidelines: place of ezetimibe

Victor S. Gurevich 95

### REVIEW

#### Burnout as professional problem of modern public healthcare

Andrei A. Svistunov, Mikhail A. Osadchuk, Ekaterina D. Mironova 101

### ORIGINAL ARTICLE

#### Possibilities of pharmaceutical treatment of cardiogenic encephalopathy with the use of Russian medication with metabolic action levocarnitine in patients with ischemic heart disease and congestive heart failure

Mariia E. Mozheiko, Ekaterina V. Bushueva, Marina V. Potanina, Evgeny A. Ryabikhin 106

### REVIEW

#### Antiarrhythmic medication propafenone: place in clinical practice (review)

Andrei V. Syrov, Tatiana V. Pavlova 112

### REVIEW

#### 2018 and 2019 Guidelines for the management of arterial hypertension: is there a place for unfixed drug combinations?

Anton P. Pereverzev, Olga D. Ostroumova 118

### ORIGINAL ARTICLE

#### Influence of taurin at the degree of internal obesity and severity of visceral fat dysfunction in patients with non-alcoholic fatty liver disease

Mikhail E. Statsenko, Svetlana V. Turkina, Elena E. Gorbacheva, Anna A. Ermolenko, Marina A. Kosivtsova 128

### LECTURE

#### Purine metabolism disorders: diagnosis and treatment (clinical lecture)

Vladimir V. Borisov, Ekaterina V. Stavrovskaya 134

### REVIEW

#### Urinary tract infections in patients with neurogenic bladder

Ekaterina S. Filippova, Igor V. Bazhenov, Aleksandr V. Zyrianov, Igor V. Borzunov 139



# Тиреоидиты. Методические рекомендации (в помощь практическому врачу)

Е.А. Трошина<sup>✉</sup>, Е.А. Панфилова, М.С. Михина, М.А. Свиридонова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>✉</sup>troshina@inbox.ru

## Аннотация

Патология щитовидной железы занимает второе место после сахарного диабета среди эндокринных заболеваний. Всемирной организацией здравоохранения XXI в. объявлен веком аутоиммунных заболеваний, случаи которых в мире удваиваются каждые 5–10 лет, каждый год сохраняется тенденция и к увеличению аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. В методическом руководстве будут рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза, клинической картины, диагностики тиреоидитов, сделан акцент на лечение данных заболеваний для повышения качества оказания медицинской помощи.

**Ключевые слова:** тиреоидит, гипотиреоз, тиреотоксикоз, щитовидная железа, хронический аутоиммунный тиреоидит, острый тиреоидит, подострый тиреоидит, тиреотропный гормон, антитела, рецептор тиреотропного гормона, тиреопероксидаза, антитела к тиреопероксидазе.

**Для цитирования:** Трошина Е.А., Панфилова Е.А., Михина М.С., Свиридонова М.А. Тиреоидиты. Методические рекомендации (в помощь практическому врачу). Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 10–22. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190683

Editorial

## Thyroiditis. Guidelines (to help a practitioner)

Ekaterina A. Troshina<sup>✉</sup>, Elena A. Panfilova, Margarita S. Mikhina, Marina A. Sviridonova

National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

<sup>✉</sup>troshina@inbox.ru

## Abstract

Among endocrine disorders thyroid disorders take second place after diabetes mellitus. The World Health Organization pronounced XXI century a century of autoimmune disorders. Incidence of autoimmune disorders doubles every 5–10 years and a tendency to thyroid autoimmune disorders incidence increase is observed. In the guidelines questions of etiology, pathogenesis, clinical presentation, and diagnostics of thyroiditis are discussed. Special focus is made on treatment of these disorders for healthcare quality improvement.

**Key words:** thyroiditis, hypothyroidism, thyrotoxicosis, thyroid gland, chronic autoimmune thyroiditis, acute thyroiditis, subacute thyroiditis, thyroid stimulating hormone, antibodies, thyroid stimulating hormone receptor, thyroid peroxidase, thyroid peroxidase antibodies.

**For citation:** Troshina E.A., Panfilova E.A., Mikhina M.S., Sviridonova M.A. Thyroiditis. Guidelines (to help a practitioner). Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 10–22. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190683

Москва, 2018

Методические рекомендации подготовлены в рамках гранта Российского научного фонда «Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями: геномные, постгеномные и метаболические маркеры. Генетическое прогнозирование рисков, мониторинг, ранние предикторы, персонализированная коррекция и реабилитация» N17-75-30035.

## Содержание

- Введение
- Хронический аутоиммунный тиреоидит
- Подострый тиреоидит
- Прочие тиреоидиты
- Заключение
- Литература

## Список сокращений

LT4 – левотироксин  
 АИТ – аутоиммунный тиреоидит  
 АТ – антитела  
 АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе  
 НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты  
 ПТ – подострый тиреоидит  
 Т3 – трийодтиронин  
 Т4 – тироксин  
 ТТГ – тиреотропный гормон  
 УЗИ – ультразвуковое исследование  
 ХАИТ – хронический аутоиммунный тиреоидит  
 ЦДК – цветное доплеровское картирование  
 ЩЖ – щитовидная железа

## Введение

Термин «тиреоидит» объединяет группу заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), различных по этиологии, патогенезу и клинической картине. В методическом руководстве будут рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза, клинической картины тиреоидитов, сделан акцент на лечение данных заболеваний ЩЖ.

Всемирной организацией здравоохранения XXI в. объявлен веком аутоиммунных заболеваний, случаи которых в мире удваиваются каждые 5–10 лет.

Среди аутоиммунных заболеваний ЩЖ лидирующие позиции занимает хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ) с исходом в гипотиреоз, распространенность которого в популяции составляет от 0,2 до 2%, а в возрастной группе 50 и старше лет – 12–15%.

В ряде случаев аутоиммунный тиреоидит (АИТ) требует проведения дифференциальной диагностики с другими тиреоидитами, в том числе подострым тиреоидитом (ПТ) де Кервена – заболеванием, которое имеет характерную клиническую картину и при адекватном лечении заканчи-

вается полным выздоровлением пациента, и/или с после-родовым, цитокининдуцированным или безболевым тиреоидитами. Особенности данной патологии ЩЖ также суммированы в методических рекомендациях.

## Хронический аутоиммунный тиреоидит

ХАИТ (тиреоидит Хашимото) – органоспецифическое аутоиммунное заболевание, характеризуется деструкцией клеток ЩЖ под влиянием различных клеточно- и антитело-опосредованных иммунных процессов. Гистологическая картина АИТ существенно варьирует, но его отличительным признаком является лимфоцитарная инфильтрация, которая может захватывать большую часть ткани. Выделяют гипертрофическую форму АИТ (при которой доминирует лимфоидная инфильтрация) и атрофическую форму АИТ (доминируют признаки фиброза).

АИТ является HLA-ассоциированным заболеванием. При этом атрофическая и гипертрофическая формы АИТ связаны с разными гаплотипами.

Было выявлено, что у ближайших родственников пациентов с АИТ риск заболеть этим же заболеванием в 9 раз выше, чем в общей популяции. При этом АИТ часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как пернициозная анемия, надпочечниковая недостаточность, целиакия, сахарный диабет 1-го типа, а также может являться компонентом аутоиммунных полигландулярных синдромов.

Пусковые процессы при АИТ до конца не ясны. В крови пациентов, как правило, обнаруживают антитела (АТ) к различным антигенам ЩЖ, наиболее часто определяются АТ к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), тиреоглобулину, реже – блокирующие АТ к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ). Кроме того, в начале заболевания могут транзиторно определяться и стимулирующие АТ к рецептору ТТГ. Тем не менее у ряда пациентов с АИТ (около 10–15%) АТ в сыворотке крови могут не выявляться.

Распространенность АИТ среди детей составляет 0,1–1,2%, среди женщин старше 60 лет – 6–11%. Как в детской, так и взрослой популяции распространенность АИТ преобладает у лиц женского пола. У девочек АИТ встречается в 2–6 раз чаще, чем у мальчиков, а среди взрослых 90% случаев АИТ выявляется у женщин. Общая заболеваемость гипотиреозом увеличивается с возрастом у мужчин и женщин.

### Диагностика

Физикальное обследование должно включать в себя осмотр, измерение массы тела, определение пульса и артериального давления, а также пальпацию ЩЖ. ЩЖ при АИТ может быть нормального объема, может быть увеличена или не пальпироваться вообще, плотноэластической консистенции, безболезненна.

При лабораторном обследовании ведущую роль играет оценка функции ЩЖ. Определение концентрации ТТГ и свободного тироксина (Т4) позволяет выявить гипертиреоз, гипотиреоз или эутиреоз:

- концентрация ТТГ повышена, содержание свободного Т4 в пределах нормальных значений (субклинический гипотиреоз);
- концентрация ТТГ снижена, содержание свободного Т4 в пределах нормальных значений (субклинический гипертиреоз);
- концентрация ТТГ повышена, содержание свободного Т4 снижено (манифестный гипотиреоз);
- концентрация ТТГ снижена, содержание свободного Т4 повышено (манифестный гипертиреоз);
- концентрация ТТГ и свободного Т4 в пределах нормальных значений (эутиреоз).

Подтвердить транзиторный характер гипертиреоза при АИТ позволяет повторная оценка тиреоидной функции через 2–3 мес.

При впервые выявленном субклиническом гипотиреозе с целью подтверждения его стойкого характера рекомендуется повторное определение ТТГ, свободного Т4 и АТ-ТПО предпочтительно через 3–6 мес.

Гипотиреоз у беременной женщины диагностируется при однократном превышении уровнем ТТГ верхнего триместр-специфического норматива. Согласно данным Американской тиреоидной ассоциации в руководстве по диагностике первичного гипотиреоза при беременности предложены следующие референсные значения уровня ТТГ по триместрам: в I триместре – от 0,1 до 2,5 мЕд/л, во II – от 0,2 до 3,0 мЕд/л, в III – от 0,3 до 3,0–3,5 мЕд/л.

При диагностике первичного гипотиреоза во время беременности выделяют:

- манифестный гипотиреоз, при котором:
  - ТТГ повышен (более целевого триместр-специфического диапазона, но менее 10 мЕд/л), свободный Т4 снижен;
  - ТТГ повышен более 10 мЕд/л независимо от уровня свободного Т4;

- субклинический гипотиреоз:
  - ТТГ повышен (более целевого триместр-специфического диапазона, но менее 10 мЕд/л), уровень свободного Т4 и свободного трийодтиронина (Т3) в норме.

Если триместр-специфические референсные интервалы не установлены для данной популяции (как в Российской Федерации), то в качестве верхнего норматива ТТГ допустимо использование уровня 4 мЕд/л.

У большинства пациентов с АИТ (80–90%) в крови определяются повышенные уровни АТ-ТПО и АТ к тиреоглобулину. Определение АТ-ТПО играет доминирующую роль в диагностике аутоиммунного процесса в ЩЖ. Исследование динамики уровней АТ-ТПО и АТ к тиреоглобулину с целью оценки развития и прогрессирования АИТ не имеет диагностического и прогностического значения. В редких случаях при АИТ могут также выявляться АТ к рецептору ТТГ. Однако в большинстве случаев оценка уровня этого показателя позволяет провести дифференциальную диагностику АИТ и диффузного токсического зоба, для которого повышение АТ к рецептору ТТГ намного характернее.

Диагностику АИТ дополняют инструментальные исследования. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) ЩЖ отмечают характерные признаки заболевания, а именно:

- Снижение эхогенности. Эхогенность оценивается в сравнении с нормальной тканью ЩЖ и передними мышцами шеи (грудино-подъязычной и грудино-щитовидной). Эхогенность структуры варьирует от небольшого снижения в сравнении с нормальной железистой тканью до значительного диффузного понижения, при котором паренхима становится по акустическим свойствам сопоставима с мышечной тканью.
- Диффузная и очаговая неоднородность структуры. Патогномичным признаком является неоднородность структуры. Характерно наличие линейных гиперэхогенных прослоек, придающих железу дольчатое, «слоистое» строение. На фоне общей сниженной эхогенности визуализируются единичные или множественные очаги более низкой эхогенности или гиперэхогенные зоны, различные по размерам и форме. Эти зоны дифференцируются от узловых образований неправильной формой, неровностью и нечеткостью контуров. На фоне общей неоднородной структуры и пониженной эхогенности также могут визуализироваться отдельные участки средней эхогенности неправильной формы, соответствующие сохранной железистой ткани.
- При исследовании железы в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) возможны различные варианты:
  - 1) умеренная васкуляризация (минимальное количество цветových сигналов);
  - 2) диффузное умеренное усиление васкуляризации (увеличение количества цветových сигналов, которые могут сливаться между собой, образуя цветные пятна);
  - 3) значительное усиление васкуляризации;
  - 4) локальное усиление васкуляризации (неравномерно распределенное увеличение количества цветных сигналов).

При эхографическом исследовании выделяется очаговый вариант АИТ. При этом варианте на фоне однородной структуры и средней эхогенности визуализируются единичные или множественные гипоэхогенные зоны с размытыми контурами округлой, овальной или неправильной формы. При исследовании в режиме ЦДК отмечается локальное усиление васкуляризации гипоэхогенных зон на фоне нормальной (умеренной) васкуляризации сохранной ткани.

При начальных проявлениях АИТ для эхографической картины характерны умеренная диффузная неоднородность структуры, возможно появление единичных гипо-

эхогенных включений разной величины (от 2–4 мм), эхогенность ткани снижена умеренно и остается более высокой по сравнению с эхогенностью мышечной ткани. При ЦДК васкуляризация часто бывает умеренной или незначительно повышенной. При динамическом наблюдении таких вариантов со временем отмечаются более значительное снижение эхогенности ткани и увеличение количества гипоэхогенных очагов.

Для эхографической картины гипертрофической формы АИТ характерны следующие особенности:

- 1) увеличение объема железы;
- 2) неоднородность структуры, как правило, носит диффузный характер;
- 3) снижение эхогенности равномерное, часто с зонами еще более низкой эхогенности и/или гиперэхогенными зонами с нечеткими контурами.

При атрофической форме АИТ отмечаются:

- 1) значительное уменьшение объема (менее 3 мл);
- 2) неоднородность структуры с наличием гиперэхогенных прослоек, линейных включений и гиперэхогенных зон;
- 3) возможна эхографическая картина, при которой в ложе ЩЖ визуализируется преимущественно гиперэхогенная ткань с отдельными гипоэхогенными участками, соответствующими остаточной тиреоидной ткани на фоне фиброза ложа;
- 4) при исследовании в режиме ЦДК отмечаются либо единичные цветковые импульсы, либо умеренное усиление васкуляризации.

Радиоизотопное сканирование ЩЖ проводится с целью дифференциальной диагностики АИТ и других причин тиреотоксикоза. Поглощение радиоактивного изотопа при АИТ, как правило, понижено, распределение изотопа неравномерное, что определяет «пеструю» сканограмму у этих больных.

Пункционная биопсия ЩЖ для подтверждения диагноза АИТ не показана.

На основании перечисленного и клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов можно заключить:

- «Большими» диагностическими признаками, сочетание которых позволяет установить диагноз АИТ, являются:
  - а) первичный гипотиреоз (манифестный или стойкий субклинический);
  - б) наличие АТ к ткани ЩЖ и ультразвуковые признаки аутоиммунной патологии.
- При отсутствии хотя бы одного из «больших» диагностических признаков диагноз АИТ носит лишь вероятностный характер.
- Диагноз АИТ не может быть установлен только на основании данных пальпации ЩЖ, а также обнаружения увеличения или уменьшения ее объема.
- При выявлении гипотиреоза (субклинического или манифестного) диагностика АИТ позволяет установить природу снижения функции ЩЖ, но практически не отражается на тактике лечения, которое подразумевает заместительную терапию препаратами тиреоидных гормонов.

Скрининговое выявление повышенного уровня АТ к ЩЖ не рекомендуется, так как самостоятельного клинического значения при отсутствии нарушения функции ЩЖ не имеет.

В то же время активно обсуждается скрининг на основной исход АИТ – гипотиреоз. Американская тиреологическая ассоциация и Американская ассоциация клинических эндокринологов рекомендуют проводить:

- Скрининг на гипотиреоз среди лиц старше 60 лет.
- Агрессивный поиск новых случаев гипотиреоза среди:
  - женщин, планирующих беременность;
  - лиц с высоким риском гипотиреоза (пациентов с сахарным диабетом 1-го типа; имеющих родственников

с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ; имеющих в анамнезе операции на ЩЖ или нарушения ее функции; имеющих симптомы гипотиреоза; имеющих в анамнезе облучение области шеи; среди лиц с надпочечниковой недостаточностью; пациентов с характерными изменениями кожи, витилиго и алопецией; пациентов с аритмией, хронической сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией; пациентов с гиперхолестеринемией или другой гиперлипидемией; среди лиц с пернициозной анемией и анемией неуточненного генеза; среди лиц с психическими заболеваниями, деменцией; среди женщин с нарушениями менструального цикла; среди лиц с неуточненной миопатией; среди лиц с прибавкой массы тела и др.).

Из-за риска возникновения гипотиреоза уровень ТТГ должен оцениваться у всех носительниц АТ-ТПО и/или АТ к тиреоглобулину сразу при подтверждении беременности, каждые 4 нед всю первую половину беременности и в 30-ю неделю гестации.

#### **Клинические проявления и течение заболевания**

При сохранении нормального уровня тиреоидных гормонов АИТ, как правило, не имеет клинических проявлений. В ряде случаев может быть заметно увеличение объема ЩЖ.

Иногда АИТ дебютирует транзиторной тиреотоксической фазой, в основе которой могут лежать как деструкция клеток ЩЖ, так и эпизод выработки стимулирующих АТ к рецептору ТТГ. В подавляющем большинстве случаев тиреотоксикоз при ХАИТ не имеет развернутой клинической картины. Обычно тиреотоксикоз продолжается не более 4–6 мес с последующим восстановлением функции ЩЖ или развитием гипотиреоза.

При развитии гипотиреоза клиническая картина ХАИТ характеризуется проявлениями данного синдрома.

Клиническая картина гипотиреоза значительно варьирует в зависимости от выраженности и длительности дефицита тиреоидных гормонов, а также от возраста пациента и наличия у него сопутствующих заболеваний.

*Гипотиреозом называется синдром, включающий в себя полиморфные изменения со стороны различных органов и систем, обусловленный снижением уровня тиреоидных гормонов в организме или ослаблением их физиологического эффекта.*

Синдром гипотиреоза был впервые описан в 1873 г. В. Галлом. Существуют возрастные и половые различия в эпидемиологии гипотиреоза. Данный синдром составляет 0,5–1% среди популяции 30–60-летних людей, 2–4% – среди лиц от 60 лет и старше, 0,025% – среди новорожденных. Гипотиреоз диагностируется у 1,5–2% женщин и у 0,2% мужчин.

ХАИТ является частой причиной гипотиреоза у лиц 30–40 лет и достаточно редкой в детском и юношеском возрасте. Синдром первичного гипотиреоза может быть составной частью синдрома полигландулярной недостаточности, наиболее распространенным из которых является синдром Шмидта.

Классификация степеней тяжести первичного гипотиреоза приведена ниже в табл. 1.

Диагноз гипотиреоза зачастую бывает несвоевременным, так как в начальной его стадии выявляемые симптомы крайне неспецифичны. Кроме того, синдром гипотиреоза может имитировать различные нетиреоидные заболевания, что связано с полиорганностью поражений, обнаруживаемых в условиях дефицита гормонов ЩЖ.

#### **Диагностика гипотиреоза**

Для установления диагноза гипотиреоза бывает достаточно провести определение концентраций ТТГ и свободного Т4. При этом принимая во внимание тот факт, что повышение уровня ТТГ – это весьма чувствительный маркер

**Таблица 1. Степени тяжести первичного гипотиреоза**  
Table 1. Severity of primary hypothyroidism

1. Субклинический (ТТГ повышен, свободный Т4 нормальный)
2. Манифестный (ТТГ повышен, свободный Т4 понижен, есть клинические проявления гипотиреоза):
  - компенсированный медикаментозно (ТТГ в пределах нормы)
  - декомпенсированный
3. Тяжелый гипотиреоз (осложненный)

первичного гипотиреоза, измерение именно ТТГ считается наилучшим способом диагностики данного состояния. Самым важным дополнительным методом исследования является определение титра антитиреоидных АТ, который во многих случаях «идиопатического» гипотиреоза показывает, что в его основе лежит АИТ.

Дифференциальная диагностика различных форм гипотиреоза основывается в основном на лабораторных показателях.

Иногда при проведении дифференциальной диагностики между первичным и вторичным гипотиреозом выполняют пробу с тиролиберинном. При первичном гипотиреозе после введения ТРГ уровень ТТГ увеличивается выше 25 мЕ/л, при вторичном – уровень ТТГ не изменяется. Нужно помнить, что при первичном гипотиреозе секреторная реакция аденогипофиза на тиролиберин не нарушена и пропорциональна базальной концентрации ТТГ: чем выше ТТГ, тем выше уровень ТТГ после стимуляции тиролиберинном. Поэтому нет необходимости проводить пробу с тиролиберинном для подтверждения диагноза первичного гипотиреоза у больных с *исходно высоким базальным уровнем ТТГ и клиническими признаками гипотиреоза*. При вторичном гипотиреозе гипофизарного генеза реакция на тиролиберин почти всегда отсутствует. Если же прирост концентрации ТТГ после стимуляции нормальный, но уровень ТТГ достигает максимума через 60 мин и более, то можно думать о гипоталамическом гипотиреозе.

#### **Аутоиммунный тиреоидит в составе эндокринологических синдромов**

АИТ нередко является составной частью какого-либо эндокринологического синдрома. Обследуя пациента с явлениями снижения функции ЩЖ, следует принимать это во внимание.

Ниже мы приводим перечень и краткую характеристику основных эндокринологических синдромов, в состав которых входит АИТ. Степень выраженности гипотиреоза при них очень вариабельна.

- **Синдром Вейтейкера.** Кандидо-эндокринный синдром, аутоиммунный полиэндокринный синдром, аутоиммунно-доминантный тип наследования. Выявляют у молодых людей или детей с кандидозом. Помимо кандидоза имеют место аутоиммунные поражения надпочечников с клиникой гипокортицизма, ЩЖ с клиникой гипотиреоза, парацистовидных желез с клиникой гипопаратиреоза.
- **Синдром Шмидта.** Щитовидно-надпочечниковый синдром. Является вариантом аутоиммунного полигландулярного синдрома 2-го типа. Аутоиммунное заболевание коры надпочечников и ЩЖ. Клиника гипокортицизма и гипотиреоза.

Из перечисленных здесь синдромов чаще всего в клинической практике встречается синдром Шмидта. Основными клиническими проявлениями синдрома являются признаки надпочечниковой недостаточности и гипотиреоза. На самых ранних стадиях заболевания симптомы могут быть стертыми или вообще отсутствовать.

У некоторых больных синдром Шмидта сочетается с сахарным диабетом 1-го типа, аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой, несхарным диабетом и другими заболеваниями аутоиммунного генеза.

Лечение синдрома Шмидта сводится к терапии составляющих его заболеваний. Основное правило в лечении синдрома Шмидта состоит в том, что начинать терапию всегда следует с препаратов, компенсирующих недостаточность коры надпочечников, и только добившись компенсации гипокортицизма, присоединять препараты гормонов ЩЖ для лечения гипотиреоза.

Если же начать лечение тиреоидными препаратами на фоне декомпенсированной недостаточности коры надпочечников, можно спровоцировать развитие у больного аддисонического криза. Это связано с тем, что гормоны ЩЖ ускоряют период полураспада глюкокортикоидов в условиях их исходного дефицита, это влияние тиреоидных гормонов может привести к тяжелым последствиям.

#### **Полиорганные нарушения при гипотиреозе**

##### **Гипотиреоз и сердечно-сосудистая система**

О взаимосвязи между развитием гипотиреоза и ишемической болезни сердца было сообщено около 30 лет назад, тогда же был описан и так называемый синдром микседематозного сердца, включающий в себя брадикардию, низкий вольтаж зубцов на электрокардиограмме, отрицательный зубец T на электрокардиограмме, кардиомегалию и выпот в перикарде. Существует распространенное мнение о том, что гипотиреоз способствует гиперлипидемии и, следовательно, развитию атеросклероза. По данным большинства исследователей, у больных гипотиреозом в крови наблюдаются повышенное содержание холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, фосфолипидов; содержание липопротеидов высокой плотности остается нормальным или снижается. Изменения в липидном спектре объясняются тем, что при гипотиреозе снижается скорость синтеза и особенно распада липидов вследствие сниженной активности липопротеидлипазы, ухудшаются транспорт и выведение атерогенных липидов из организма с желчью. Скорость клиренса липопротеидов низкой плотности при гипотиреозе снижается.

Тем не менее распространенное мнение об атерогенном действии гипотиреоза представляется преувеличенным. У больных гипотиреозом наблюдаются более выраженные явления атеросклероза, как правило, только при наличии сопутствующей артериальной гипертензии.

Показатели периферической гемодинамики одними из первых реагируют на изменения концентрации гормонов ЩЖ. Гипотиреоз сопровождается уменьшением частоты сердечных сокращений. Брадикардия, возникающая при гипотиреозе, легко обратима при достижении эутиреоза.

Другим ранним эффектом при гипотиреозе является изменение общего периферического сопротивления сосудов. Гипотиреоз вызывает повышение общего периферического сопротивления сосудов, с чем в определенной мере связано развитие диастолической артериальной гипертензии. Диастолическая гипертензия при гипотиреозе считается распространенным явлением и выявляется в 15–28%, что приблизительно в 3 раза выше, чем в эутиреоидной популяции. У больных с гипотиреозом и наличием артериальной гипертензии содержание альдостерона и ренина в плазме крови снижено, т.е. *диастолическая гипертензия при гипотиреозе носит гипорениновый характер*.

Предполагаемыми причинами нарушения вазодилатирующей функции при гипотиреозе являются: снижение генерации вазодилатирующих субстанций и/или резистентность к ним сосудистых гладкомышечных клеток; снижение концентрации предсердного натрийуретического пептида.

Изменения сердечного выброса, связанные с гипотиреозом, являются результатом комплексного взаимодействия показателей общего периферического сопротивления сосудов, объема циркулирующей крови и преднагрузки.

Состояние гипотиреоза характеризуется уменьшением числа β-адренорецепторов, с чем связывают более низкую

вероятность развития аритмий. Установлено, что у лиц с гипотиреозом секреция норадреналина и его содержание в плазме крови повышены. Норадреналин, являясь в основном стимулятором адренорецепторов, может способствовать спазму коронарных артерий. Гипотиреоз характеризуется снижением сократительной способности миокарда, уменьшением фракции выброса, развитием застойной сердечной недостаточности. *Эти процессы также подвергаются обратному развитию при восстановлении эутиреоидного статуса, отмечается положительная динамика при эхокардиографии.*

Действию тиреоидных гормонов подвержена и диастолическая функция левого желудочка. Состояние гипотиреоза сопровождается пролонгацией диастолы, увеличением времени изоволюметрической релаксации левого желудочка.

При гипотиреозе нередко наблюдаются два клинически трудноразличимых типа болей за грудиной: истинно коронарогенные, которые могут усиливаться при терапии тиреоидными препаратами, и метаболические, исчезающие в процессе лечения гипотиреоза.

Традиционно считается, что гипотиреоз из-за своего атерогенного действия способствует развитию и прогрессированию ишемической болезни сердца. С другой стороны, недостаток тиреоидных гормонов является своеобразным «фактором защиты» сердца от ишемии благодаря снижению потребности в кислороде, поэтому стенокардия у таких больных встречается реже. Приблизительно у 1/3 больных с ишемической болезнью сердца и гипотиреозом наблюдается уменьшение функционального класса стенокардии или ее исчезновение на фоне компенсации гипотиреоза. Положительный эффект Т4, вероятно, связан с восстановлением эутиреоидного статуса, что снижает пред- и постнагрузку и восстанавливает нарушенный сердечный выброс.

#### **Гипотиреоз и почки**

Больные с хронической болезнью почек нередко имеют симптомокомплекс, характерный для гипотиреоза. Причем, исследуя функцию ЩЖ у таких больных, можно выявить определенные изменения в тиреоидных гормонах.

Накопление в организме лекарственных препаратов и их метаболитов, которые влияют на выработку тиреоидных гормонов; снижение выведения йода; изменение связывания гормонов ЩЖ с белками плазмы за счет диспротеинемии – все это лежит в основе так называемого «уремического гипотиреоза» при хронической болезни почек.

Принимая во внимание вероятность развития такого симптомокомплекса при хронической болезни почек, следует дифференцировать его от истинного первичного гипотиреоза. Только при наличии у больного сочетания низкого уровня свободного Т4 с повышенным содержанием ТТГ можно достаточно уверенно поставить диагноз первичного гипотиреоза.

При истинном же длительно некомпенсированном гипотиреозе в почках обнаруживается множество морфологических изменений, которые, как правило, минимизируются или полностью исчезают после восстановления эутиреоза, так же как и изменения в почечной гемодинамике, нередко сопровождающие гипотиреоз. Минимальные сроки для позитивных изменений в морфологических параметрах точно неизвестны, тогда как улучшение почечной гемодинамики наблюдается уже через несколько часов или дней от начала адекватной заместительной терапии гипотиреоза.

Хотя и логично было бы связывать гемодинамические нарушения у больных с гипотиреозом с гистологическими изменениями, наблюдаемыми в почках, о такой связи существует очень мало данных. Учитывая же быстроту улучшения, наступающего после начала лечения, можно полагать, что функциональные сдвиги, такие как снижение минутного объема сердца или повышение сосудистого со-

противления в почках, играют большую роль, чем морфологические изменения.

#### **Гипотиреоз и система органов дыхания**

Синдром апноэ во сне сочетается с гипотиреозом в 10–80% случаев. Этот синдром чаще имеет место у мужчин, чем у женщин, хотя собственно гипотиреоз чаще встречается у женщин.

В синдром апноэ во сне входят следующие симптомы:

- Повышенная сонливость днем.
- Ожирение.
- Внезапное засыпание.
- Эпизоды апноэ.
- Гиперкапния и гипоксия.
- Храп.

У больных с гипотиреозом за развитие этого синдрома ответственны два механизма:

1. Обструкция воздухоносных путей из-за избытка мукополисахаридов и пропотевания белка в мышцы языка и глотки.
2. Снижение вентиляции легких за счет снижения активности дыхательного центра.

Таким образом, все больные, страдающие синдромом апноэ во сне, должны проверяться на наличие у них гипотиреоза.

Синдром гипотиреоза, кроме того, существенно осложняет течение и компенсацию бронхиальной астмы, а быстрое восстановление эутиреоидного статуса у больных с астмой может вызывать значительные трудности в ее дальнейшем лечении. В основе этого лежит несколько причин. Во-первых, Т4 может снижать метаболизм простагландинов у больных астмой, потенцируя их влияние на бронхи, во-вторых, как ткани, находящиеся под влиянием катехоламинов, так и метаболизм гидрокортизона в неактивные метаболиты потенцируются повышением Т4. Именно поэтому так важно, чтобы при лечении гипотиреоза у больных с бронхиальной астмой компенсация достигалась более замедленно, чем у других пациентов.

#### **Гипотиреоз и желудочно-кишечный тракт**

Желудочно-кишечный тракт играет ключевую роль в физиологии тиреоидных гормонов, так как Т3 и Т4 конъюгируются и экскретируются в желудке и частично деконъюгируются в кишечнике с повторным частичным их всасыванием. Те больные, которые получают экзогенный Т4 по поводу гипотиреоза, не будут компенсированы, если прием препарата будет совпадать по времени с приемом лекарств, снижающих его абсорбцию в желудке. К таким медикаментам относятся практически все металлосодержащие препараты, применяемые у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Подобные взаимодействия могут быть устранены при большом (не менее 3 ч) временном промежутке между приемом препаратов этих групп и Т4.

У больных гипотиреозом нередко встречается дискинезия желчных путей по гипотоническому типу, которая исчезает после компенсации гипотиреоза. При наличии у больного хронического гепатита или цирроза печени гипопальбуминемия, которая имеет место при заболеваниях печени, будет провоцировать увеличение уровня ТТГ, тогда как повышенный уровень билирубина будет оказывать влияние на снижение выработки Т4 и повышение Т3.

#### **Гипотиреоз и костно-мышечная система**

При гипотиреозе нередко наблюдается удлинение цикла костного ремоделирования, причем каждому новому циклу сопутствует повышение минерализации костной ткани. Кроме того, из-за пропитывания тканей мукополисахаридами развивается ряд ревматических синдромов, в частности артропатий и миопатий. Артропатия про-

**Таблица 2. Дерматологические симптомы при гипотиреозе**  
Table 2. Dermatological symptoms in hypothyroidism

Симптом	Причина симптома
Слизистый отек кожи	Нарушение обмена гликозаминогликанов приводит к диффузному скоплению в коже и подкожной клетчатке гликозаминогликанов, хондроитиновой и гиалуроновой кислот. Отеки не сопровождаются трофическими изменениями кожи и образованием «ямки» при надавливании
Серовато-желтоватый оттенок кожи	Накопление каротина
Дистрофические изменения ногтей	Нарушение обмена серы в процессе формирования кератина ногтевых пластинок
Сухость кожи	Снижение секреторной активности потовых желез
Ломкость волос	Дистрофия волосяных фолликулов без фолликулярного кератоза

является небольшой болью в суставах, припуханием мягких тканей, иногда появлением невоспалительного выпота в полости суставов. Обычно поражаются коленные, голеностопные и мелкие суставы кистей. Миопатия выражается в мышечной слабости, без четкой атрофии, напротив, при декомпенсированном гипотиреозе иногда наблюдается гипертрофия мышц, обусловленная отложением в них мукопротеинов (синдром Гоффманна).

Лабораторные признаки воспаления обычно не выражены. У больных с гипотиреозом могут иногда наблюдаться повышение «мышечных» ферментов и асимптомная гиперурикемия, проходящая на фоне компенсации гипотиреоза. В том случае, если причиной первичного гипотиреоза является ХАИТ, следует помнить о том, что данное заболевание достаточно часто сочетается с такими ревматологическими заболеваниями, как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, синдром Шегрена и др. В свою очередь, наличие этих заболеваний у пациента должно служить поводом для исследования у него функции ЩЖ.

Физическая работоспособность больных с гипотиреозом снижена, однако причины ее снижения различны. Одной из возможных причин сниженной толерантности к физической нагрузке при недостаточной функции ЩЖ могут служить атрофические изменения скелетных мышц.

Дефицит тиреоидных гормонов приводит к нарушению экспрессии генома тяжелых цепей миозина, перераспределению его изоформ, подавлению белкового синтеза и, следовательно, мышечного роста. Кроме того, при дефиците гормонов ЩЖ нарушается мобилизация свободных жирных кислот из жировой ткани, приводя к недостаточному поступлению липидов в скелетные мышцы, что также может играть определенную роль в снижении работоспособности.

#### **Гипотиреоз и кожа**

Изменения кожи и ее придатков при гипотиреозе следует дифференцировать от таких заболеваний, как микседематозный лихен, фолликулярный муциноз, амилоидный лихен, вторичных муцинозов, лимфостаза. Данные заболевания имеют массу схожих с гипотиреозом симптомов, однако в их основе лежат различные патогенетические механизмы. В табл. 2 мы приводим объяснение некоторых кожных симптомов, имеющих место при гипотиреозе.

#### **Гипотиреоз и психоневрологический статус**

Состояние гипотиреоза, как явного, так и субклинического, оказывает влияние на психоневрологический статус пациентов. Нередко гипотиреоз имеет манифестацию в виде тех или иных психических нарушений. Нераспознанный гипотиреоз составляет 0,3–3% среди всех психических больных. Очень часто выявляют так называемую «обратимую» деменцию у людей среднего и пожилого возраста с гипотиреозом. Гипотиреоз может проявляться только расстройством некоторых когнитивных функций, связанных с памятью, а также поведенческих нарушений. У лиц, страдающих депрессией и субклиническим гипотиреозом, течение болезни нередко характеризуется наличием паниче-

ских атак, чего не бывает у эутиреоидных больных. Отмечается более низкий эффект от антидепрессивной терапии у пациентов с субклиническим гипотиреозом по сравнению с больными, имеющими нормальную функцию ЩЖ.

Поскольку наличие депрессии выявляется при гипотиреозе в 8–17% случаев, целесообразно проводить определение тиреоидных гормонов и ТТГ всем больным с депрессией, возникшей впервые, даже при отсутствии клинических признаков заболеваний ЩЖ.

При шизофрении, сочетающейся с гипотиреозом, с целью повышения эффективности специфического лечения рекомендуется одновременно с ним корректировать тиреоидный статус больных Т4. Причем дозу Т4 надлежит доводить до поддерживающей в достаточно быстрые сроки: это будет потенцировать эффект антидепрессантов.

#### **Лечение**

В настоящее время отсутствуют какие-либо методы воздействия на собственно аутоиммунный процесс в ЩЖ (в том числе иммунодепрессанты, иммуномодуляторы, глюкокортикоиды, плазмаферез и т.д.), доказавшие свою эффективность.

При симптомах тиреотоксикоза, а также ряду пациентов с субклиническим и малосимптомным тиреотоксикозом (пожилым пациентам, пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы) целесообразно назначение β-адреноблокаторов.

Основное лечение АИТ заключается в компенсации первичного гипотиреоза, стандартом которого является заместительная терапия гормонами ЩЖ. Лечение гипотиреоза является заместительным и пожизненным.

Препаратом выбора является перорально назначаемый левотироксин (LT4) натрия. Этот препарат занимает лидирующие позиции в силу эффективности в плане разрешения симптомов гипотиреоза, длительного опыта использования, данных об отдаленной эффективности, благоприятном профиле побочных эффектов, простоте приема, высокой биодоступности, большом периоде полужизни и крови и низкой стоимости.

*Период полувыведения Т4 составляет 6–7 дней, Т3 – 1–2 дня. Этот период удлиняется при гипотиреозе. Основные побочные действия препаратов тиреоидных гормонов: уменьшение массы тела, сердцебиение, тремор, гиперкинезы, повышенная возбудимость, диарея.*

LT4 натрия представляет собой синтетический Т4 (натриевая соль Т4), который полностью идентичен Т4, продуцируемому ЩЖ. Хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, причем при гипотиреозе его всасывание не нарушено. На фоне заместительной терапии Т4 концентрация Т3 сохраняется постоянной. Это представляется важным достоинством, поскольку при назначении Т3 уровень его в крови меняется и может быть ответственным за ряд побочных эффектов. Режим дозирования препарата устанавливается индивидуально, с учетом тех возможных ситуаций, когда потребность в Т4 может изменяться (табл. 3).

Основная задача лечения – восстановление нормальных физиологических функций всех органов и систем, нару-

шенных вследствие гипотиреоза. И при первичном, и при вторичном (третичном) гипотиреозе основа лечения – адекватная заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов. Критерием адекватности лечения служит исчезновение клинических и лабораторных проявлений гипотиреоза.

При манифестном гипотиреозе (повышение уровня ТТГ и снижение уровня Т4) показана заместительная терапия LТ4 в средней дозе 1,6–1,8 мкг/кг массы тела пациента.

При начале заместительной терапии LТ4 необходимо учитывать такие факторы, как масса тела пациента, тощая масса тела, наличие беременности, степень повышения уровня ТТГ, возраст, общее состояние здоровья, включая наличие сердечной патологии. Кроме того, исходя из этих факторов необходимо выбрать целевой уровень ТТГ.

Итак, терапию начинают с небольшой дозы, у пожилых она составляет 12,5 мкг/сут. Препарат принимается утром, натощак. Доза постепенно увеличивается до поддерживающей (у молодых больных за 4 нед, у пожилых – за 2 мес, а иногда, при наличии сопутствующей кардиальной патологии, за 3–4 мес). Оценивать уровень ТТГ на фоне лечения следует не раньше чем через 1,5–2 мес от начала терапии. Далее исследовать этот показатель нужно с интервалом 1 раз в 6 мес.

В табл. 4 представлен начальный этап лечения гипотиреоза.

*Тяжесть и длительность гипотиреоза являются основными критериями, определяющими тактику врача в момент начала лечения.*

Чем тяжелее гипотиреоз и чем дольше он был некомпенсирован, тем выше будет общая восприимчивость организма к тиреоидным гормонам, и особенно это относится к кардиомиоцитам. Поэтому процесс адаптации к препарату должен быть постепенным и плавным, независимо от возраста пациента. При лечении гипотиреоза необходимо учитывать особенности каждого пациента и ориентироваться на создание оптимальных условий жизнедеятельности, а не на абсолютные показатели лабораторных данных.

При назначении LТ4 пациенту с гипотиреозом нужно выяснить, какие еще медикаменты он получает, поскольку многие препараты могут увеличивать потребность в Т4 (табл. 5). Если не учитывать этот эффект, компенсация гипотиреоза может быть затруднена.

Помимо указанных выше препаратов, увеличивающих потребность в Т4, существуют и другие медикаменты, которые широко используются в клинической практике и могут при определенных обстоятельствах влиять на функцию ЩЖ, имитируя синдром гипотиреоза. У пациентов, получающих эти лекарства, судить об истинном тиреоидном статусе можно только после их отмены (табл. 6).

Иногда не удается достичь эутиреоидного состояния у пациента с аритмиями, не ухудшая состояния сердечно-сосудистого заболевания. В таких случаях бывает достаточно достичь клинически эутиреоидного состояния при сохранении слегка повышенного уровня ТТГ.

Для пожилых пациентов обычно требуется меньшая доза LТ4, иногда менее 1 мкг/кг массы тела в день. Следует помнить, что нормальный уровень ТТГ у пожилых пациентов несколько выше, чем у лиц моложе 65 лет, т.е. в качестве целевого может быть выбран более высокий уровень ТТГ.

Пациенты, которые подверглись резекции кишечника и имеют синдром тонкой кишки (или мальабсорбцию любой этиологии), часто требуют увеличения дозы LТ4 для поддержания эутиреоидного состояния.

У некоторых пациентов с впервые выявленной или декомпенсированной надпочечниковой недостаточностью может отмечаться компенсаторное изолированное повышение уровня ТТГ независимо от наличия АТ к ткани

**Таблица 3. Ситуации, при которых может измениться потребность организма в Т4**

Table 3. Situations in which the body's need for T4 can change

Повышение потребности в Т4
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Снижение абсорбции в кишечнике (заболевания слизистой оболочки тонкой кишки и после операций на тонкой кишке)</li> <li>• Поносы при диабете</li> <li>• Цирроз печени</li> <li>• Беременность</li> <li>• Прием препаратов, снижающих абсорбцию:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- холестирамин</li> <li>- сукральфат</li> <li>- окись алюминия</li> <li>- сульфат железа</li> </ul> </li> <li>• Препараты, увеличивающие выведение неметаболизированного Т4               <ul style="list-style-type: none"> <li>- рифампицин</li> <li>- карбамазепин</li> <li>- возможно, фенитоин</li> </ul> </li> <li>• Препараты, блокирующие конверсию Т4 в Т3               <ul style="list-style-type: none"> <li>- амиодарон</li> <li>- дефицит селена</li> </ul> </li> </ul>
Снижение потребности в Т4
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Пожилой возраст</li> <li>- Ожирение</li> </ul>

**Таблица 4. Начальный этап заместительной терапии у больных гипотиреозом**

Table 4. Initial stage of replacement therapy in patients with hypothyroidism

Больные без кардиальной патологии моложе 65 лет
Доза Т4 назначается из расчета 1,6–1,8 мкг на 1 кг массы тела Ориентировочная начальная доза: <ul style="list-style-type: none"> <li>• женщины – 50–75 мкг/сут</li> <li>• мужчины – 75–100 мкг/сут</li> </ul>
Больные с кардиальной патологией и/или старше 65 лет
Начальная доза – 12,5 мкг в день (увеличивать по 12,5 мкг с интервалом 2 мес до нормализации уровня ТТГ и при появлении или ухудшении кардиальных симптомов провести коррекцию терапии)

ЩЖ, которое не следует расценивать как проявление первичного гипотиреоза и не требует назначения Т4. Данные изменения связаны с потерей ингибирующего действия глюкокортикоидов на секрецию ТТГ.

В связи с этим при одновременном выявлении надпочечниковой недостаточности и первичного гипотиреоза в первую очередь назначается терапия минерало- и глюкокортикоидами. Препараты LТ4 присоединяются при необходимости после полной компенсации ХНН.

При выявлении **стойкого субклинического гипотиреоза** тактика ведения пациентов может быть различной.

Согласно (данным клинических рекомендаций по субклиническому гипотиреозу Европейской тиреоидной ассоциации) устоявшимся представлениям выделяют две стадии субклинического гипотиреоза в зависимости от уровня ТТГ: легкое повышение ТТГ (4,0–10,0 мЕд/л) и более выраженное повышение ТТГ (>10,0 мЕд/л).

Лицам 70 лет и моложе при выявлении ТТГ<10 мЕд/л терапия LТ4 может быть назначена при наличии симптомов, предположительно связанных с гипотиреозом. У таких пациентов спустя 3–4 мес после достижения целевого уровня ТТГ необходима оценка ответа на проводимую терапию. При сохранении на этом фоне исходной симптоматики LТ4 в большинстве случаев должен быть отменен. При продолжении терапии определение уровня ТТГ рекомендуется проводить не реже чем ежегодно.

Для пациентов 70 лет и моложе при выявлении уровня ТТГ≥10 мЕд/л заместительная терапия Т4 целесообразна и при отсутствии каких-либо симптомов, с ежегодным контролем ТТГ.

**Таблица 5. Медикаменты, увеличивающие потребность в Т4**  
Table 5. Medicines that increase the need for T4

Механизм	Препарат
Увеличение всасывания Т4 в желудочно-кишечном тракте. Требуется увеличение дозы Т4	Гидроксид алюминия, сульфат железа, холестирамин
Увеличение метаболизма Т4 в печени. Требуется увеличение дозы Т4	Фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, карбамазепин
Блокада рецепции как истинных катехоламинов, так и образующихся из Т4 псевдомедиаторов, подобных катехоламинам. Требуется увеличение дозы Т4	Пропранолол

**Таблица 6. Лекарственные препараты, влияющие на функцию ЩЖ**  
Table 6. Drugs affecting thyroid function

Препарат	Влияние на ЩЖ
Йодсодержащие препараты и рентгеноконтрастные вещества	Индукция гипотиреоза за счет ингибирования синтеза и секреции гормонов ЩЖ (Иногда йодиды могут вызывать и феномен «йод-базедов»)
Препараты лития	Подавляют секрецию Т4 и Т3 и снижают превращение Т4 в Т3
Сульфаниламиды	Оказывают слабое супрессивное влияние на ЩЖ
Салицилаты	Блокируют захват йода ЩЖ, повышают свободный Т4 за счет снижения связывания Т4 с Т4-связывающим глобулином
Бутадион	Влияет на синтез гормонов ЩЖ, снижая его
Стероиды	Снижают превращение Т4 в Т3 с увеличением концентрации неактивного реверсивного Т3
Все β-адреноблокаторы	Замедляют конверсию Т4 в Т3
Фуросемид в больших дозах	Вызывает падение Т4 и свободного Т4 с последующим повышением ТТГ
Гепарин	Подавляет поглощение Т4 клетками

**Рис. 1. Аутоиммунный тиреоидит.**  
Fig. 1. Autoimmune thyroiditis.



Пациентам старческого возраста при легком субклиническом гипотиреозе (ТТГ < 10 мЕд/л), как правило, рекомендуется наблюдение без назначения LT4, а при ТТГ ≥ 10 мЕд/л – терапия LT4 лишь при выраженных симптомах гипотиреоза или при высоком сердечно-сосудистом риске.

У пациентов со стойко сохраняющимся субклиническим гипотиреозом, которым принято решение не назначать LT4, функцию ЩЖ целесообразно оценивать каждые полгода на протяжении первых двух лет, а в дальнейшем ежегодно.

Если у пациентов с субклиническим гипотиреозом, которым не назначена терапия LT4, произошла спонтанная нормализация исходно повышенного уровня ТТГ, то при отсутствии носительства АТ к ЩЖ или зоба в дальнейшем обследовании и повторении определения уровня ТТГ необходимости нет.

### Планирование беременности у женщин с аутоиммунным тиреоидитом

Беременность повышает потребность в LT4. Считается, что это вызвано увеличением уровня глобулина, связывающего тиреоидные гормоны, потребностями плода и ускоренным метаболизмом Т4 в фетоплацентарной системе. Потребность в Т4 повышается в течение первых 8 нед беременности и возвращается к исходному уровню через 6–8 нед после родов.

Женщинам с гипотиреозом, планирующим беременность, целесообразно поддерживать уровень ТТГ < 2,5 мЕд/л.

При выявлении субклинического гипотиреоза у пытающейся зачать естественным путем женщины с отсутствием АТ к ЩЖ может быть рекомендована терапия низкими дозами LT4 (25–50 мкг) во избежание прогрессирования гипотиреоза в случае наступления беременности.

При выявлении субклинического гипотиреоза у женщины, планирующей экстракорпоральное оплодотворение или интрацитоплазматическую инъекцию сперматозоида, рекомендуется назначение LT4 для достижения уровня ТТГ < 2,5 мЕд/л.

Женщинам с гипотиреозом следует определить уровень ТТГ сразу при подтверждении беременности и каждые 4 нед всю первую половину беременности и хотя бы один раз в районе 30 нед.

Если женщина уже получает LT4, его дозировку необходимо увеличить на две принимаемые ею дозы в неделю сразу же при наступлении беременности или увеличить ежедневную дозу LT4 на 30–50%. Целью терапии гипотиреоза во время беременности является поддержание уровня ТТГ в пределах триместр-специфических референсных интервалов. Если триместр-специфические нормативы для данной популяции не разработаны, то в качестве верхнего референсного значения допустимо использовать уровень ТТГ 4 мЕд/л.

При выявлении субклинического гипотиреоза на фоне беременности не требуется подтверждения его стойкого характера.

1. Терапия LT4 рекомендуется:

- носительницам АТ-ТПО с уровнем ТТГ выше верхнего триместр-специфического норматива;
- женщинам с отсутствием АТ-ТПО и ТТГ ≥ 10 мЕд/л.

2. Терапия LT4 может рассматриваться:

- при наличии АТ-ТПО и уровне ТТГ > 2,5, но ниже верхнего триместр-специфического норматива;
- при отсутствии АТ-ТПО и уровне ТТГ выше верхнего триместр-специфического норматива, но ниже 10 мЕ/л.

3. Терапия LT4 не рекомендуется:

- при отсутствии АТ-ТПО и уровне ТТГ ниже верхнего триместр-специфического норматива.

Рис. 1 отражает общие подходы к диагностике и лечению АИТ.

### Подострый тиреоидит

ПТ (гранулематозный тиреоидит, тиреоидит де Кервена, гигантоклеточный тиреоидит) – заболевание ЩЖ, вызванное вирусной инфекцией. Данное заболевание впервые описано в литературе де Кервеном в 1904 г. и с тех пор носит его имя.

ПТ встречается практически во всех возрастных группах, описаны случаи заболевания в 3 года и в 80 лет. Однако пик заболеваемости приходится на 35–50 лет. Заболевание чаще встречается у женщин, и соотношение женщин и мужчин составляет 6:1. В структуре всей тиреоидной патологии ПТ составляет 5–6%.

Учащение случаев заболевания нередко носит сезонный характер (осень, весна) и бывает сопряжено с эпидемиями гриппа и острой респираторной вирусной инфекции.

Наиболее вероятными возбудителями ПТ являются вирусы Коксаки, эпидемического паротита, аденовирус, вирус гриппа, вирус Эпштейна–Барр. В литературе последних лет описывается генетическая предрасположенность к ПТ. Считается, что более всего предрасположены к нему лица с HLA-Bw35.

Патогенез ПТ имеет в своей основе три процесса:

1. Повреждение фолликулов ЩЖ.
2. Пролиферативное (продуктивное) воспаление.
3. Новообразование фолликулов.

Повреждение фолликулов ЩЖ проявляется дистрофией и некрозом и может быть первичным или вторичным:

- *первичное* – развивается под действием вируса;
- *вторичное* – развивается по двум механизмам:
  - как реакция на адгезию вирусных антигенов на клеточной поверхности тиреоцитов;
  - как результат воспаления.

Основным результатом повреждения является разрушение фолликулов с выходом коллоида в строму ЩЖ («озера» коллоида).

**Воспаление.** Развивающаяся при ПТ воспалительная реакция имеет экссудативно-продуктивный или продуктивный характер и развивается в результате:

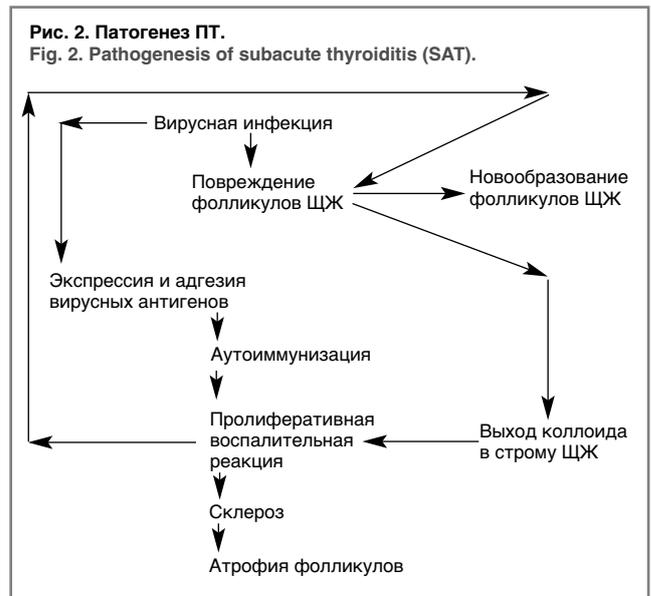
- аутоиммунизации (в ответ на экспрессию вирусных антигенов) – по типу реакции гиперчувствительности замедленного типа;
- выхода коллоида в строму ЩЖ по типу «реакции на инородное тело».

Воспаление может иметь два основных морфологических варианта:

- 1) межтучное:
  - а) инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами;
  - б) инфильтрация лимфоцитами и макрофагами;
- 2) гранулематозное – образование макрофагальных (гистиоцитарных), гигантоклеточных, смешанно-клеточных гранулем.

При длительном (более 1–2 мес) течении ПТ в ЩЖ развивается склероз разной степени выраженности.

**Новообразование фолликулов ЩЖ** является компенсаторной реакцией на повреждение. Осуществляется путем интра- или экстрафолликулярной пролиферации тиреоцитов. При выраженном склерозе новообразование фолликулов сменяется их атрофией. Общая схема патогенеза ПТ представлена на рис. 2.



### Клиническая картина и физикальное обследование

ПТ де Кервена протекает с высокой температурой, болью в области шеи. Развернутой классической картине заболевания нередко предшествует длительный продромальный период (до нескольких недель). В этот период пациент, как правило, предъявляет жалобы на общую слабость, субфебрильную температуру, боли в горле по типу ларингита, миалгии, боли в суставах. Нередко данные жалобы трактуются и пациентом, и врачом как проявление острой респираторной вирусной инфекции.

По мере прогрессирования заболевания к указанным жалобам присоединяется боль в области шеи (в области проекции ЩЖ, с одной стороны или с обеих сторон). Практически всегда боль иррадирует в ухо или нижнюю челюсть со стороны поражения ЩЖ и усиливается при повороте головы и глотании.

У 70% пациентов на момент начала заболевания (начальная, или острая, стадия) присутствуют симптомы, характерные для тиреотоксикоза, а именно: тахикардия, раздражительность, потливость.

Все описанные жалобы характерны для начальной стадии заболевания. Последующие стадии болезни обычно не имеют выраженных клинических проявлений.

#### Стадии заболевания:

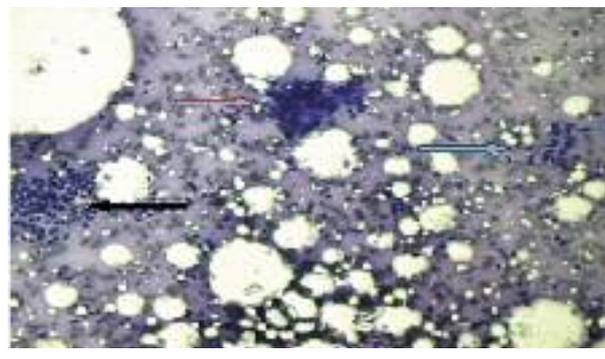
- Начальная стадия (острая, тиреотоксическая). Продолжительность 4–10 нед. В клинической картине преобладают боль в области ЩЖ, тахикардия, субфебрилитет.
- Эутиреоидная стадия (1–3 нед).
- Гипотиреоидная стадия (от 2 до 6 мес, у 30–50% пациентов).
- Стадия выздоровления.

Практически у всех пациентов с указанными жалобами в анамнезе – перенесенная аденовирусная инфекция (острая респираторная вирусная инфекция и др.).

Резко выраженная болезненность в области ЩЖ может препятствовать проведению пальпаторного исследования из-за выраженной болезненности. Если провести пальпаторное исследование ЩЖ все же представляется возможным, то определяют плотный, болезненный участок уплотнения в одной или в обеих ее долях. При пальпации могут определяться и болезненные лимфатические узлы шеи.

Тщательный клинический анализ жалоб, данных анамнеза, физикальное обследование пациента позволяют поставить правильный диагноз ПТ де Кервена. Тем не менее проведение ряда лабораторных и инструментальных методов исследования является необходимым у пациентов с подозрением на это заболевание.

**Рис. 3. Цитологическая картина ПТ. Микрофотография,  $\times 200$ .** Видны группы тиреоцитов с дистрофией и некрозом (черная стрелка), гистиоциты (голубая стрелка), гигантская многоядерная клетка (розовая стрелка) и другие клеточные элементы воспаления на бледно-коллоидном фоне  
Fig. 3. Cytological picture of SAT. Micrograph,  $\times 200$ .



### Основные методы обследования

- Клинический анализ крови, СОЭ (исходно, через 2–3 дня от начала лечения, далее 1 раз в 10 дней).
- УЗИ ЩЖ (при обращении больного и на разных этапах лечения: через 2–3 нед от начала лечения, через 1 и 3 мес после отмены препаратов).

В клиническом анализе крови при ПТ в подавляющем большинстве случаев отмечается чрезвычайно **ускоренная СОЭ** ( $>50$  мм/ч), при нормальном содержании лейкоцитов, и нормохромная анемия легкой степени тяжести (не всегда). Показатели клинического анализа крови нормализуются на фоне лечения. *Снижение СОЭ служит основным критерием эффективности проводимой терапии.*

При УЗИ ЩЖ для ПТ характерно наличие гипоэхогенных зон с нечеткими контурами в одной или в двух долях ЩЖ. Помимо диагностики УЗИ – это информативный метод в оценке эффективности лечения больных ПТ: нормализация акустической плотности ЩЖ прогностически благоприятна и свидетельствует об эффективности проводимого лечения.

### Дополнительные методы обследования

**Гормональный анализ крови.** При ПТ на начальной (острой, тиреотоксической) стадии заболевания выявляется повышение уровней Т3 и Т4 (что связано с активным разрушением фолликулов ЩЖ) и, соответственно, подавление ТТГ. Когда поступление в кровь гормонов ЩЖ из разрушенных фолликулов прекращается, наступает эутиреоидная стадия заболевания. На этой стадии при проведении гормонального анализа крови выявляют нормальные уровни Т3 и Т4 при сохранении подавленного ТТГ.

В том случае, если в процесс воспаления исходно вовлекается большой участок ткани ЩЖ, эутиреоидная стадия может смениться гипотиреоидной (из-за снижения количества нормально функционирующих фолликулов ЩЖ). Данная стадия характеризуется соответствующими лабораторными параметрами. Иногда на этой стадии может потребоваться заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов. Продолжительность данной стадии – не более 2–6 мес, после чего наступает стадия выздоровления с окончательным восстановлением структуры и функции ЩЖ.

**Радиоизотопное сканирование ЩЖ.** Сканирование ЩЖ при ПТ дает представление о поглощении радиоактивного йода на разных стадиях заболевания. Крайне редко этот метод исследования включают в диагностический алгоритм в острой стадии заболевания, когда возникают проблемы в верификации диагноза. Проведение радиоизотопного сканирования после установления диагноза, на разных клинических стадиях заболевания не требуется. Изменения в захвате радиоактивного йода на разных стадиях болезни сопряжены с деструктивными и регенера-

торными изменениями, которые поэтапно происходят в ткани ЩЖ при ПТ де Кервена.

**Пункционная биопсия ЩЖ.** ПТ де Кервена *не является заболеванием, требующим проведения пункционной биопсии.* Необходимость пункционной биопсии ЩЖ может возникнуть лишь в следующих случаях:

- 1) отсутствие эффекта от лечения глюкокортикоидами;
- 2) сочетанные с ПТ узловые образования ЩЖ, подлежащие пункции;
- 3) подозрение на неопластический процесс.

Цитологические признаки ПТ могут быть условно подразделены на специфические (патогномоничные) и неспецифические.

К специфическим признакам относят: гигантские многоядерные клетки (производные макрофагов), гистиоциты (тканевые макрофаги, обладающие синтетической активностью – продукция медиаторов иммунного воспаления), разные виды клеток воспаления.

К неспецифическим цитологическим признакам ПТ относят: бледно-коллоидный фон мазка, наличие детрита (исход разрушения фолликулов) и тиреоцитов в разной степени повреждения, наличие элементов соединительной ткани – фрагменты волокнистых структур и фибробласты.

Общая цитологическая картина ПТ представлена на рис. 3.

### Лечение

Общепринятых подходов к лечению ПТ на сегодняшний день не существует. ПТ в 2/3 случаев проходит самопроизвольно в течение 2–6 мес, однако имеет выраженную клиническую картину и значительно ухудшает самочувствие пациента. Исходя из этого основной целью лечения являются *скорейшее устранение болевого и воспалительного синдромов, а также предотвращение дальнейших рецидивов заболевания.*

В большинстве случаев ПТ де Кервена имеет выраженную клиническую симптоматику и требует лечения **глюкокортикоидами** (преднизолон) в начальной дозе 30–60 мг в день. Доза преднизолона постепенно снижается под контролем устранения болевого синдрома и СОЭ на 5 мг каждые 2–3 дня до поддерживающей (5–2,5 мг в день).

В процессе снижения дозы преднизолона или его отмены может произойти усиление болевых ощущений у пациента. В этом случае дозу преднизолона увеличивают, а затем вновь снижают.

Лечение преднизолоном в средней дозе 30–40 мг в день приводит к прекращению болевого синдрома уже через 24–72 ч от его начала и является в том числе и диагностическим мероприятием (тест Крайля). Если боль остается, несмотря на лечение, то диагноз ПТ сомнителен и требует уточнения. Общая продолжительность лечения преднизолоном пациентов с ПТ, по данным разных авторов, составляет от 1,5 до 3 мес.

Симптомы тиреотоксикоза на острой стадии ПТ купируются назначением  $\beta$ -адреноблокаторов, тиреостатическая терапия не требуется.

При непрерывно рецидивирующей форме ПТ лечение глюкокортикоидами может продолжаться до 6–12 мес и закончиться оперативным удалением болезненного участка железы. В клинической практике истинно рецидивирующие формы ПТ встречаются крайне редко. Как правило, рецидивы заболевания связаны с его неадекватным лечением.

В редких случаях, как правило, при незначительном болевом синдроме, терапия ПТ может ограничиваться назначением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Предпочтение отдается препаратам из группы индометацина (ибупрофен). Ибупрофен принимают внутрь после еды по 0,2 г 3–4 раза в день. Суточная доза препарата составляет 0,8–1,2 г. При достижении лечебного эффекта дозу уменьшают до 0,6–0,8 г/сут.

## Основные группы лекарственных препаратов, используемых в лечении подострого тиреоидита де Кервена

### Глюкокортикоиды

Глюкокортикоидные препараты обладают разносторонним действием, в том числе и мощным противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом, угнетая все фазы воспаления, независимо от причины, вызвавшей его.

Глюкокортикоиды:

1. Ингибируют фосфолипазу А<sub>2</sub> и нарушения в образовании простагландинов и лейкотриенов.
2. Стабилизируют клеточные мембраны, уменьшают проницаемость капилляров, тормозят миграцию нейтрофилов и макрофагов в зону воспаления и их фагоцитарную активность.
3. Угнетают пролиферацию фибробластов и синтез коллагена.
4. Влияют на систему цитокинов, синтез которых моноцитами и макрофагами имеет важное значение для иммунорегуляции и развития воспалительного процесса при ПТ де Кервена.

При интерпретации клинических анализов крови на фоне лечения глюкокортикоидами следует учитывать, что после приема даже одной дозы отмечается снижение уровня лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов с одновременным развитием нейтрофильного лейкоцитоза и, возможно, небольшим сдвигом формулы влево. Максимум изменений в крови отмечается через 4–6 ч, восстановление исходного состояния – через 24 ч. После завершения курса глюкокортикоидной терапии изменения сохраняются в крови в течение 1–4 нед.

При приеме внутрь преднизолон всасывается быстро и практически полностью. Максимальная концентрация в крови отмечается через 0,5–1,5 ч. По глюкокортикоидной активности преднизолон в 4 раза сильнее гидрокортизона, а по минералокортикоидной активности уступает ему. Период полураспада преднизолона в плазме составляет 200 мин, в тканях – 0,5–1,5 сут.

### Нестероидные противовоспалительные препараты

НПВП чаще всего используются на втором этапе лечения ПТ (при снижении дозы преднизолона до поддерживающей). Как правило, монотерапия НПВП не позволяет излечить ПТ и избежать рецидивов заболевания. Основные механизмы действия НПВП универсальны для большинства препаратов.

НПВП:

1. Предотвращают повреждение клеточных структур, уменьшают проницаемость капилляров.
2. Снижают интенсивность биологического окисления, фосфорилирования и гликолиза.
3. Тормозят синтез или инактивируют медиаторы воспаления (гистамин, серотонин, брадикинин, лимфокины, простагландины, факторы комплемента и другие неспецифические эндогенные, повреждающие факторы).
4. Оказывают цитостатическое действие, приводящее к торможению пролиферативной фазы воспаления и уменьшению поствоспалительной фазы склеротического процесса.

### β-Адреноблокаторы

Используются в острой (тиреотоксической) стадии заболевания в комплексе с преднизолоном. β-Адреноблокаторы ингибируют адренергическое действие тиреоидных гормонов, а также тормозят конверсию Т4 в Т3.

### Исход заболевания

При адекватном лечении у 100% пациентов с ПТ де Кервена наблюдается полное выздоровление. Первичный гипотиреоз как исход ПТ развивается редко. Поздние реци-



дивы заболевания – также явление крайне редкое, однако могут возникать и спустя 10 лет после первого эпизода заболевания. Подходы к диагностике и лечению ПТ представлены в рис. 4.

Дифференциальный диагноз ПТ следует проводить с другими воспалительными гранулематозными процессами в ЩЖ: острым гнойным тиреоидитом, свищами ЩЖ, послеродовым и «молчащим» тиреоидитом, специфическими тиреоидитами, амилоидозом и гистиоцитозом.

### Прочие тиреоидиты

#### Острый гнойный тиреоидит

Острый гнойный тиреоидит – редкое острое воспалительное заболевание ЩЖ бактериальной этиологии. Возбудителями в большинстве случаев являются *Staphylococcus aureus*, стрептококки, *Escherichia coli*, реже грибы. В ЩЖ возбудитель попадает гематогенно или лимфогенно при генерализованном (сепсис) или локальном (гнойный тонзиллит, пародонтит) инфекционном процессе. На острый гнойный тиреоидит приходится 1% от всех заболеваний ЩЖ.

Заболевание начинается остро, с подъемом температуры до 38–39°C. Характерны сильные боли в области ЩЖ, нередко односторонние, иррадиирующие в уши, затылок, боль при глотании. При пальпации определяются болез-

ненность, припухлость ЩЖ, гиперемия шеи, увеличение шейных лимфоузлов, возможна флюктуация. Осложнения: гнойный медиастенит, флегмона шеи, сепсис.

Обязательные лабораторные исследования:

- Общий анализ крови (при первичном обращении, затем анализ повторить через 7–10 дней на фоне лечения). Характерны выраженный лейкоцитоз и ускоренная СОЭ.

Обязательные инструментальные исследования:

- УЗИ ЩЖ – при диагностике и окончании лечения.
- Тонкоигольная аспирационная биопсия для уточнения диагноза.

### Лечение

Назначают антибиотики вначале широкого спектра, затем в соответствии с чувствительностью флоры, высеянной из биоптата. НПВП. При абсцедировании – вскрытие и дренирование. Прогноз: как правило, полное выздоровление.

### Послеродовой, безболевого («молчащий»), цитокининдуцированный тиреоидиты

Послеродовой и безболевого («молчащий») тиреоидиты – аутоиммунные заболевания ЩЖ, морфологически проявляющиеся лимфоцитарной инфильтрацией паренхимы ЩЖ без образования гигантских клеток, а клинически – сменой фаз транзиторного тиреотоксикоза и гипотиреоза.

Послеродовой тиреоидит развивается у 3–5% женщин в послеродовом периоде. В качестве причины послеродового тиреоидита рассматривается избыточная реактивация иммунной системы после естественной гестационной иммуносупрессии, которая у предрасположенных лиц (носительницы АТ-ТПО) приводит к деструктивному аутоиммунному тиреоидиту.

Послеродовой тиреоидит от безболевого отличает лишь его закономерное развитие в послеродовом периоде. Послеродовой тиреоидит манифестирует через 1–3 месяца после родов легким транзиторным тиреотоксикозом, который сменяется гипотиреозом со спонтанной ремиссией через 6–8 мес. Провоцирующие факторы для безболевого («молчащего») тиреоидита неизвестны; этот вариант деструктивного аутоиммунного тиреоидита является полным аналогом послеродового, но развивается вне связи с беременностью.

Причиной цитокининдуцированного тиреоидита является назначение пациенту по поводу различных заболеваний препаратов интерферона, при этом четкой временной связи между развитием тиреоидита и продолжительностью терапии интерферонами не прослеживается: тиреоидит может развиваться как в начале лечения, так и спустя месяцы.

Послеродовой и безболевого тиреоидиты эхографически характеризуются теми же признаками, что и АИТ. Особенностью является низкая васкуляризация при ЦДК. При УЗИ определяется диффузное или мультифокальное снижение эхогенности, при скинтиграфии ЩЖ – диффузное снижение захвата  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата или  $^{123}\text{I}$ .

Транзиторный тиреотоксикоз во всех случаях перечисленных тиреоидитов связан не с выработкой тиреоидстимулирующих АТ, а с деструкцией части фолликулов при воспалительном процессе. В зависимости от фазы течения при гормональном исследовании выявляются тиреотоксикоз и гипотиреоз. В тиреотоксическую фазу назначение тиростатиков (тиамазол) не показано, поскольку гиперфункции ЩЖ при деструктивном тиреотоксикозе отсутствуют. При выраженном сердечно-сосудистой симптоматике назначают  $\beta$ -адреноблокаторы. При гипотиреоидной фазе назначают заместительную терапию ЛТ4. Спустя примерно год делают попытку его отмены: в случае, если гипо-

тиреоз был транзиторным, у пациента сохранится эутиреоз, при стойком гипотиреозе произойдут повышение уровня ТТГ и снижение Т4. У женщин с послеродовым тиреоидитом вероятность его повторения после следующей беременности составляет 50–70%. Примерно у 25–30% женщин, перенесших послеродовой тиреоидит, в дальнейшем развивается хронический вариант АИТ с исходом в стойкий гипотиреоз.

### Специфические тиреоидиты (туберкулезный, сифилитический и пр.)

Диагноз ставится на основании характерных признаков основного заболевания и данных пункционной биопсии ЩЖ. Лечение основного заболевания ведет к ликвидации специфического тиреоидита.

### Заключение

Актуальность изучения фундаментальных закономерностей развития аутоиммунных заболеваний, а именно биологических механизмов влияния иммунной агрессии на организм обусловлена необходимостью персонализации медицинской помощи пациентам и связана с острой потребностью создания многокомпонентной системы прогнозирования данных расстройств в популяции для их предотвращения, раннего выявления и эффективной коррекции. Это требует использования комплексного междисциплинарного подхода, включающего применение достижений молекулярной генетики, клеточной биологии, медицинской визуализации и целого ряда других фундаментальных и клинических дисциплин. Своевременная диагностика, прогнозирование течения заболевания и индивидуализация рисков позволяют прогнозировать либо полное излечение, либо стойкую компенсацию для многих заболеваний ЩЖ.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература/References

1. Дедов И.И., Трошина Е.А., Юшков П.В. и др. Диагностика заболеваний щитовидной железы (атлас). М.: Видар, 2000. [Dedov I.I., Troshina E.A., Yushkov P.V. et al. Diagnosis of thyroid gland diseases (atlas). Moscow: Vidar, 2000 (in Russian).]
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых. М., 2002. [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Gerasimov G.A. et al. Clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists on the diagnosis and treatment of autoimmune thyroiditis in adults. Moscow, 2002 (in Russian).]
3. Эндокринология. Национальное руководство. Под ред. И.И.Дедова, Г.А.Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Endocrinology. National leadership. Ed. I.I.Dedov, G.A.Melnichenko. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian).]
4. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций по субклиническому гипотиреозу Европейской тиреоидной ассоциации 2013 года. Клиническая и экспериментальная тиреологическая. 2013; 9 (4). [Fadееv V.V. Po materialam klinicheskikh rekomendatsii po subklinicheskomu gipotireozu Evropeiskoi tireoidnoi assotsiatsii 2013 goda. Klinicheskaja i eksperimental'naja tireoidologija. 2013; 9 (4) (in Russian).]
5. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Абдулхабирова Ф.М., Свириденко Н.Ю. Алгоритмы обследования и лечения пациентов в эндокринологии (в схемах). Заболевания щитовидной железы. Справочник поликлинического врача. 2017; 6. [Troshina E.A., Platonova N.M., Abdulkhabirova F.M., Sviridenko N.Iu. Algoritmy obsledovaniia i lecheniia patsientov v endokrinologii (v skhemakh). Zabolevaniia shchitovidnoi zhelezy. Handbook for Practitioners Doctors. 2017; 6 (in Russian).]
6. Свириденко М.А., Панфилова Е.А., Трошина Е.А. Хронический аутоиммунный тиреоидит. В кн.: Сборник методических рекомендаций. Под ред. Е.А.Трошиной. М., 2017.

- [Sviridonova M.A., Panfilova E.A., Troshina E.A. Chronic autoimmune thyroiditis. In: Collection of guidelines. Ed. E.A.Troshina. Moscow, 2017 (in Russian).]
- Ларина А.А., Трошина Е.А., Иванова О.Н. Аутоиммунные полиглангулярные синдромы взрослых. В кн.: Сборник методических рекомендаций. Под ред. Е.А.Трошиной. М., 2017. [Larina A.A., Troshina E.A., Ivanova O.N. Autoimmune polyglandular syndromes of adults. In: Collection of guidelines. Ed. E.A.Troshina. Moscow, 2017 (in Russian).]
  - Терещенко И.В., Цепелев В.В., Иванова Э.С. О субклиническом гипотиреозе у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология. 1993; 33 (11): 45–7. [Tereshchenko I.V., Tsepelev V.V., Ivanova E.S. O subklinicheskom gipotireoze u bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa. Kardiologiya. 1993; 33 (11): 45–7 (in Russian).]
  - Дифференциальная диагностика кожных болезней. Под ред. Б.А.Беренбейна, А.А.Студницина. М., 1989. [Differential diagnosis of skin diseases. Ed. B.A.Berenbein, A.A.Studnitsina. Moscow, 1989 (in Russian).]
  - Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid* 2014; 24 (12): 1670–751. DOI: 10.1089/thy.2014.0028
  - Garber JR, Cobin RH, Gharib H et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Co-sponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract* 2012; 11: 1–207.
  - Bahn RS, Burch HB, Cooper DS et al. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011; 21.
  - Alexander EK, Pearce EN, Brent GA et al. 2016 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. DOI: 10.1089/thy.2016.0457
  - Pearce SH, Brabant G, Duntas L et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013; 2: 215–28.
  - Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease during Pregnancy and Postpartum. *Thyroid* 2011; 21: 1081–125.
  - Lazarus J, Brown RS, Daumerie C et al. European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *Eur Thyroid J* 2014.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Трошина Екатерина Анатольевна** – чл.-кор. РАН, д-р. мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

**Панфилова Елена Александровна** – ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: e4erepanova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2770-1205>

**Михина Маргарита Сергеевна** – ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: docmikhina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4382-0514>

**Свиридонова Марина Александровна** – канд. мед. наук, науч. сотр., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

**Ekaterina A. Troshina** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, National Medical Research Center for Endocrinology. E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

**Elena A. Panfilova** – National Medical Research Center for Endocrinology. E-mail: e4erepanova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2770-1205>

**Margarita S. Mikhina** – National Medical Research Center for Endocrinology. E-mail: docmikhina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4382-0514>

**Marina A. Sviridonova** – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Endocrinology

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2019

# Узловой зоб

## Методическое пособие

Ф.М. Абдулхабилова✉, В.Э. Ванушко, Т.В. Солдатова, Е.А. Трошина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия  
✉ a-fatima@yandex.ru

Выполнено в рамках государственного задания на осуществление научно-исследовательской работы «Молекулярно-генетические механизмы развития аутоиммунных и йододефицитных заболеваний щитовидной железы и новые горизонты для таргетной персонализированной терапии».

**Аннотация**

В методическом пособии «Узловой зоб» отражены ключевые моменты эпидемиологии и патогенеза, современная концепция диагностики и дифференциальной диагностики различных морфологических вариантов узловых образований щитовидной железы. Продемонстрированы унифицированные классификации ультразвуковой и цитологической диагностики узлового зоба. Рассмотрены методы оптимизации радикального лечения. Методические рекомендации снабжены вспомогательным материалом, алгоритмом диагностики и ведения пациентов. Рекомендуется для эндокринологов, специалистов ультразвукового исследования, специалистов клинической лабораторной диагностики, радиологов, хирургов, врачей общей практики.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, узловой зоб, узловой коллоидный зоб, рак щитовидной железы, ультразвуковое исследование, тонкоигльная аспирационная биопсия, классификация TIRADS, классификация Бетесда.

**Для цитирования:** Абдулхабилова Ф.М., Ванушко В.Э., Солдатова Т.В., Трошина Е.А. Узловой зоб. Методическое пособие. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 23–30. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190681

Editorial

# Nodular goiter

## Guidelines

Fatima M. Abdulkhabirova✉, Vladimir E. Vanushko, Tatiana V. Soldatova, Ekaterina A. Troshina

National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia  
✉ a-fatima@yandex.ru**Abstract**

The guidelines “Nodular goiter” present the key points of epidemiology and pathogenesis, modern diagnostic concept of diagnosis and differential diagnosis of various morphological variants of thyroid nodules. Standardized classifications of nodular goiter ultrasound and cytological diagnosis are demonstrated. Methods of radical treatment optimization are discussed. Guidelines are supplemented with supporting material and algorithm of diagnosis and treatment of these patients. Recommended for endocrinologists, ultrasound medical specialists, clinical laboratory medicine specialists, radiologists, surgeons, and general practitioners use.

**Key words:** thyroid gland, nodular goiter, nodular colloid goiter, thyroid cancer, ultrasound assessment, fine needle aspirate biopsy, TIRADS classification, Bethesda classification.

**For citation:** Abdulkhabirova F.M., Vanushko V.E., Soldatova T.V., Troshina E.A. Nodular goiter. Guidelines. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 23–30. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190681

Москва, 2018

**Содержание**

Ключевые слова, список сокращений, термины и определения

Раздел 1. Эпидемиология, этиология и патогенез

Раздел 2. Диагностика узлового зоба

Раздел 3. Лечение узлового коллоидного зоба

Раздел 4. Профилактика

Литература

Приложение

Алгоритм ведения взрослых пациентов с узловым зобом

**Список сокращений**

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ТТГ – тиреотропный гормон

Св. Т4 – свободный тироксин

Св. Т3 – свободный трийодтиронин

УЗИ – ультразвуковое исследование

УКЗ – узловой коллоидный зоб

ТАБ – тонкоигльная аспирационная биопсия

ФА – функциональная автономия

ЩЖ – щитовидная железа

TIRADS (Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules) – ультразвуковая классификация узловых образований щитовидной железы

**Термины и определения**

Узловой или многоузловой зоб – собирающее клиническое понятие, объединяющее все пальпируемые очаговые образования в щитовидной железе (ЩЖ), которые имеют различные морфологические характеристики.

Узловой коллоидный зоб (УКЗ) – заболевание ЩЖ, возникающее в результате очаговой пролиферации тиреоцитов и накопления коллоида.

Нетоксический зоб – заболевание, характеризующееся диффузным или узло-

вым увеличением ЩЖ без нарушения ее функции.

Узловой многоузловой токсический зоб – заболевание, обусловленное гиперпродукцией тиреоидных гормонов функционально автономными узловыми образованиями ЩЖ.

**Кодирование по Международной классификации болезней 10-го пересмотра**

E04.1 – Нетоксический одноузловой зоб.  
E04.2 – Нетоксический многоузловой зоб.

E04.8 – Другие уточненные формы нетоксического зоба.

E04.9 – Нетоксический зоб неуточненный.

E05.1 – Тиреотоксикоз с токсическим одноузловым зобом.

E05.2 – Тиреотоксикоз с токсическим многоузловым зобом.

**Раздел 1. Эпидемиология, этиология и патогенез**

Среди населения при пальпации ЩЖ узловой зоб регистрируют у 3–5% обследуемых, у 20–35% при скрининговом ультразвуковом исследовании (УЗИ) и аутопсии тка-

ни ЩЖ узловые образования обнаруживают более чем в 50% случаев.

Существует множество этиологических факторов развития узлового нетоксического зоба (зобогенные вещества,

дефект синтеза тиреоидных гормонов), но наиболее частой причиной его развития служит йодный дефицит. Диффузный эндемический зоб и УКЗ входят в спектр йододефицитных заболеваний.

По данным эпидемиологических исследований, проведенных Федеральным эндокринологическим научным центром, в Российской Федерации не существует территорий, на которых население не подвергалось бы риску развития йододефицитных заболеваний. Распространенность йододефицитных тиреопатий в разных регионах России варьирует от 5,2 до 70% и в среднем по стране составляет 31%. У женщин зоб развивается в 2–3 раза чаще, чем у мужчин. Среди детей наибольшая частота встречаемости диффузного нетоксического зоба и УКЗ характерна для подросткового периода.

На ранних стадиях развития зоба (как правило, у детей, подростков и молодых людей) происходит компенсаторная гипертрофия тиреоцитов.

Формирование в ЩЖ узловых образований расценивается как инволюция органа на фоне диффузного эндемического зоба в условиях хронического йодного дефицита.

Несомненно, что все реакции адаптации стимулируются и контролируются тиреотропным гормоном (ТТГ). Однако, как показано во многих работах, уровень ТТГ при диффузном эндемическом зобе не повышается. В ходе ряда исследований *in vivo* и *in vitro* получены новые данные об ауторегуляции ЩЖ йодом и аутокринными ростовыми факторами, таким как инсулиноподобный ростовой фактор 1-го типа, эпидермальный ростовой фактор и фактор роста фибробластов, которые в условиях снижения содержания йода в ЩЖ оказывают мощное стимулирующее воздействие на тиреоциты. Экспериментально продемонстрировано, что при добавлении в культуру тиреоцитов калия йодида наблюдалось снижение ТТГ-индуцируемой, цАМФ (циклический аденозинмонофосфат)-опосредованной экспрессии мРНК инсулиноподобным ростовым фактором 1-го типа с полным ее прекращением при значительном увеличении дозы калия йодида.

Хорошо известно, что йод сам по себе не только служит субстратом для синтеза тиреоидных гормонов, но и регулирует рост и функцию ЩЖ. Пролиферация тиреоцитов находится в обратной зависимости от интратиреоидного содержания йода. Высокие дозы йода ингибируют поглощение йода, его органификацию, синтез и секрецию тиреоидных гормонов, поглощение глюкозы и аминокислот. Йод, поступая в тиреоцит, вступает во взаимодействие не только с тирозильными остатками в тиреоглобулине, но и с липидами. Образованные в результате этого соединения (йодолактоны и йодальдегиды) служат основными физиологическими блокаторами продукции аутокринных ростовых факторов. В условиях хронической йодной недостаточности возникает снижение образования йодлипидов – веществ, сдерживающих пролиферативные эффекты аутокринных ростовых факторов.

Тиреоциты исходно обладают различной пролиферативной активностью, т.е. микрогетерогенностью. Одни пулы тиреоцитов более активно захватывают йод, другие быстро пролиферируют, третьи имеют низкую функциональную и пролиферативную активность. В условиях йодного дефицита микрогетерогенность тиреоцитов приобретает патологический характер: тиреоциты, обладающие наибольшей способностью к пролиферации, в большей степени отвечают на гиперстимуляцию. Таким образом, формируется узловой и многоузловой эутиреоидный зоб. В результате скопления ряда соматических мутаций в участках узлового/многоузлового зоба с течением времени у ряда больных происходит развитие функциональной автономии (ФА) ЩЖ. По мере увеличения объема автономно функционирующей ткани происходит уменьшение захвата йода окружающей тканью ЩЖ, постепенное подавление

Рис. 1. Многоузловой зоб 2-й степени\*.  
Fig. 1. Second stage multinodular goiter\*.



\*Фото из личного архива академика Р.К. Исламбекова.

секреции ТТГ и развитие декомпенсированной ФА с тиреотоксикозом.

На долю УКЗ приходится большинство (75–90%) всех узловых образований ЩЖ. ФА ЩЖ является наиболее частой причиной тиреотоксикоза в пожилом возрасте и второй по частоте причиной синдрома тиреотоксикоза в целом. При компенсированной ФА тиреотоксикоз развивается примерно у 5% пациентов в год.

## Раздел 2. Диагностика узлового зоба

### 2.1. Жалобы, анамнез, клиническое обследование

Нетоксический зоб небольших размеров обычно протекает бессимптомно. Как правило, зоб – случайная находка.

В подавляющем большинстве случаев в условиях легкого и умеренного йодного дефицита пальпаторные изменения ЩЖ обнаруживают лишь при целенаправленном обследовании.

В условиях умеренного и тяжелого йодного дефицита зоб может достигать больших размеров и явиться причиной развития компрессионного синдрома с появлением жалоб на затруднение дыхания и глотания, а также косметического дефекта шеи.

При длительно существующем зобе (более 10–15 лет) необходимо исключить наличие ФА ЩЖ, которая служит одной из основных причин развития тиреотоксикоза в йододефицитных регионах.

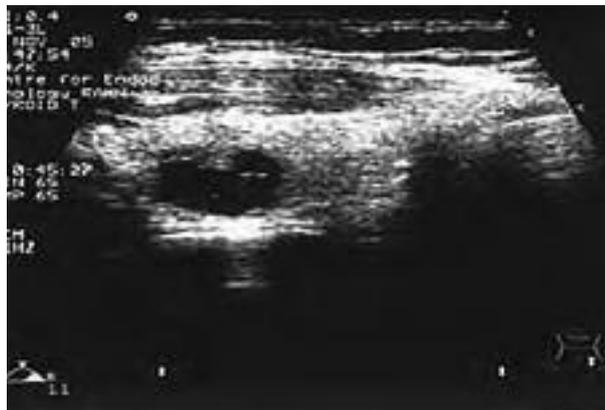
Жалобы при ФА определяются степенью ее компенсации. При эутиреозе и субклиническом тиреотоксикозе ФА клинически может никак не проявляться и также является случайной находкой. Манифестный тиреотоксикоз при ФА часто протекает атипично, проявляясь, как правило, жалобами на нарушение ритма сердца.

В анамнезе следует обязательно учитывать регион проживания пациента, семейный анамнез по заболеваниям ЩЖ, характер питания и применение йодсодержащих препаратов.

Клиническое (физикальное) обследование пациента с узловым зобом должно включать оценку местных признаков (изменение голоса, дисфагия, паралич голосовой связки и др.), признаков нарушения функции ЩЖ, медицинский анамнез вмешательств на ЩЖ, семейный анамнез, включая наличие узлового зоба и медуллярного рака у

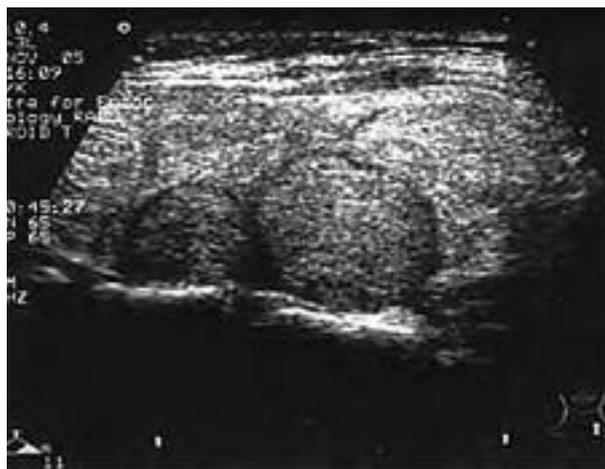
**Рис. 2. Узловой зоб. Продольное сканирование. Узловое образование с жидкостным содержимым и пристеночным компонентом средней эхогенности.**

**Fig. 2. Nodular goiter. Longitudinal scanning. A nodular formation with liquid contents and parietal component with medium echogenicity.**



**Рис. 3. Многоузловой зоб. Продольное сканирование. Вся доля представлена множественными образованиями средней эхогенности, формирующими конгломерат.**

**Fig. 3. Nodular goiter. Longitudinal scanning. The whole lobe is formed with multiple formations of medium echogenicity forming a conglomerate.**



**Рис. 4. Множественные инциденталомы (очаговые фокальные изменения) ЩЖ.**

**Fig. 4. Multiple incidentaloma (focal changes) of thyroid gland.**



родственников, предшествующее облучение области головы и шеи, проживание в условиях йодного дефицита. Пальпация обнаруживает узлы, как правило, более 1 см.

При загрудинном узлом/многоузловом зобе и зобе больших размеров может отмечаться деформация шеи, а иногда, за счет компрессионного синдрома, набухание шейных вен. Для оценки степени увеличения ЩЖ методом пальпации Всемирной организацией здравоохранения – ВОЗ (2001 г.) рекомендована следующая классификация:

- 0-я (нулевая) степень – зоба нет (объем каждой доли не превышает объема дистальной фаланги большого пальца руки обследуемого);
- 1-я степень – зоб пальпируется, но не виден при нормальном положении шеи. Сюда же относятся узловое образование, не приводящие к увеличению самой железы;
- 2-я степень – зоб четко виден при нормальном положении шеи (рис. 1).

Важно отметить, что не всегда определяемые пальпаторно размеры ЩЖ совпадают с истинными, например по причинам низкого расположения самой ЩЖ или загрудинного зоба. Пальпация ЩЖ должна сопровождаться пальпаторным исследованием шейных лимфатических узлов.

Также учитываются характеристики по количеству узловых образований:

- узловой зоб – единственное инкапсулированное образование в ЩЖ (солитарный узел);
- многоузловой зоб – множественные инкапсулированные узловые образования в ЩЖ, не спаянные между собой;
- конгломератный узловой зоб – несколько инкапсулированных образований в ЩЖ, спаянных друг с другом и формирующих конгломерат;
- диффузно-узловой (смешанный) зоб – узлы (узел) на фоне диффузного увеличения ЩЖ.

## 2.2. Лабораторная диагностика

При выявлении у пациента узлового образования ЩЖ показано определение базального уровня ТТГ. При обнаружении сниженного уровня ТТГ дополнительно проводится определение уровня свободного тироксина (св. Т4) и свободного трийодтиронина (св. Т3), при обнаружении повышенного ТТГ – уровня св. Т4.

Определение уровня тиреоглобулина, а также антител к ЩЖ при узловом зобе на первичном этапе диагностики не показано. Для дифференциальной диагностики синдрома тиреотоксикоза показано определение антител к рецептору ТТГ.

Для уверенного исключения медуллярного рака рекомендуется определение уровня базального кальцитонина, показано при узловом зобе у детей, подростков, лиц молодого возраста, при семейном отягощенном анамнезе медуллярного рака, подозрительных ультразвуковых (УЗ) характеристиках узлового образования в плане злокачественного риска.

## 2.3. Инструментальная диагностика

УЗИ является самым распространенным методом визуализации ЩЖ и ее структурной патологии (рис. 2, 3). Несмотря на высокую чувствительность в выявлении узловых образований ЩЖ, УЗИ не является скрининговым методом, так как приводит к выявлению огромного количества непальпируемых инциденталом (рис. 4). Такой подход не оправдан ни с медицинской, ни с экономической точки зрения.

Абсолютным показанием для УЗИ является изменение ЩЖ по данным пальпации и/или функциональные нарушения ЩЖ по данным гормонального обследования, а также наличие лучевой терапии головы и шеи в анамнезе, отягощенный семейный анамнез по раку ЩЖ, увеличение региональных лимфатических узлов неясного генеза.

<b>Классификация TIRADS. Характеристики узловых образований, стратификация риска малигнизации, тактика ведения*</b> TIRADS classification. Characteristics of nodulous formations, malignization risk stratification, management tactics*			
<b>Тип узлового образования по TIRADS</b>	<b>Ультразвуковые характеристики</b>	<b>Вероятность злокачественности, %</b>	<b>Показания к биопсии**</b>
TIRADS 1	Нормальная ЩЖ	0	Нет
TIRADS 2	Доброкачественные изменения	Кистозный узел без солидного компонента – <1	Нет
		Губчатый или солидно-кистозный узел без признаков злокачественности – <3	Узел >2 см
TIRADS 3	Изоэхогенный или гипозэхогенный солидный или кистозный узел с солидным компонентом, без микрокальцинатов и прочих признаков злокачественности	5–10	Узел >1,5 см
TIRADS 4	Гипозэхогенный солидный узел с четкой капсулой без микрокальцинатов и прочих признаков злокачественности	10–20	Узел >1 см
TIRADS 5	Солидный гипозэхогенный узел или солидный гипозэхогенный частично кистозный узел с одной или более характеристиками злокачественности: неровные контуры, микрокальцинаты, краевые кальцинаты, высота больше ширины (вертикальная ориентация), признаки экстрагистреоидного распространения	>70–90	Узел >1 см
TIRADS 6	Рак, подтвержденный предшествующей биопсией		

\*Адаптировано из обзора: Russ G. Risk stratification of thyroid nodules on ultrasonography with the French TI-RADS: description and reflections. Ultrasonography 2016; 35 (1): 25–38. <https://doi.org/10.14366/usg.15027>  
\*\*Предложенный алгоритм проведения пункции отличается от клинических рекомендаций по узловому зобу Американской тиреологической ассоциации (ATA), Европейской тиреологической ассоциации (ETA) и Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ), который будет приведен ниже в разделе «Тонкоигольная аспирационная (пункционная) биопсия».  
\*Adapted from review: Russ G. Risk stratification of thyroid nodules on ultrasonography with the French TI-RADS: description and reflections. Ultrasonography 2016; 35 (1): 25–38. <https://doi.org/10.14366/usg.15027>  
\*\*Proposed algorithm of the puncture differs from clinical recommendations on nodular goiter from American Thyroid Association (ATA), European Thyroid Association (ETA), and Russian Association of Endocrinologists (RAE) that is presented below in section "Fine-needle aspiration biopsy".

Основной задачей УЗИ при узловом зобе являются определение показаний к тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) и навигационный контроль за ее проведением.

Протокол УЗИ должен включать описание локализации и размеров образования ЩЖ, лимфоузлов с учетом их УЗ-характеристик: структура, экзогенность, контуры, наличие дополнительных включений.

С 2009 г. в практическом здравоохранении применяется новая система классификации узловых образований ЩЖ в зависимости от стратификации риска злокачественности – TIRADS (Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules Horvath и соавт.).

В 2011 г. данная классификация модифицирована Kwak и соавт. В настоящее время все чаще используется EU-TIRADS. Данная классификация отражает риск злокачественности, выраженный в процентах (см. таблицу). Основными недостатками такого подхода в повседневной клинической практике являются субъективность и прямая зависимость от квалификации врача, проводящего обследование, а также небольшая вариабельность в оценке УЗ-категорий и субкатегорий узловых образований ЩЖ по версиям разных авторов. Поэтому при описании и оценке УЗ-характеристик узлового образования по системе TIRADS существует вероятность расхождений, и использование классификации при описании узлового зоба пока не является стандартным для большинства лечебных учреждений. Тем не менее унифицированный воспроизводимый протокол должен был существенно изменить подходы к дальнейшей диагностике, определив наиболее оптимальную тактику в отношении того или иного узлового образования ЩЖ (биопсия или наблюдение).

УКЗ относится к категориям TIRADS 2 и TIRADS 3 (группы минимальных рисков злокачественности).

В 2017 г. комитет Американской коллегии радиологов (ACR) сформулировал свою собственную систему стратификации рисков, являющуюся продолжением более ранних руководств. Новая система создана для распо-

знавания наиболее значимых клинически в плане злокачественности объемных образований ЩЖ, а также для снижения количества биопсии на доброкачественных узлах.

В данной методике оцениваются такие УЗ-признаки, как структура, экзогенность, контуры, формы, экзогенные включения. Каждому признаку в зависимости от степени выраженности присваиваются баллы от 0 до 3.

Совокупность баллов определяет вероятность злокачественного поражения образования ЩЖ:

- TR1 – доброкачественный – 0 баллов;
- TR2 – нет подозрения на малигнизацию – 2 балла;
- TR3 – незначительное подозрение на малигнизацию – 3 балла;
- TR4 – умеренное подозрение на малигнизацию – 4–6 баллов;
- TR5 – серьезное подозрение на малигнизацию – 7 баллов и выше.

Дискутабельным в обновленной классификации ACR является исключение в показаниях на ТАБ всех узловых образований из категории TIRADS 2.

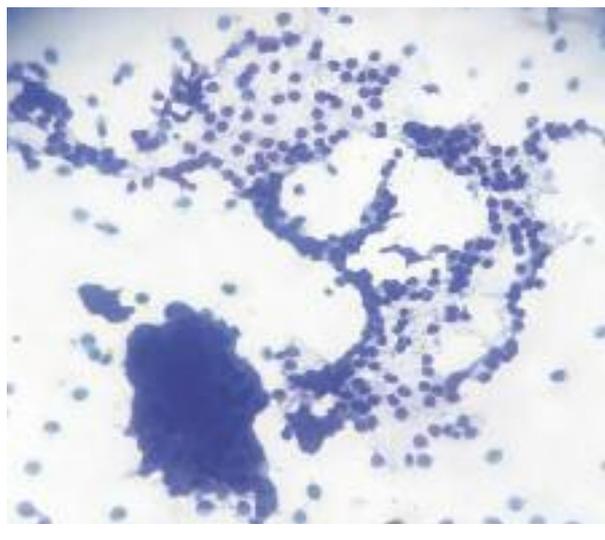
#### **Тонкоигольная аспирационная (пункционная) биопсия**

ТАБ является основным методом дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных поражений ЩЖ.

По данным многочисленных исследований чувствительность и специфичность ТАБ очень высокая, и при выявлении коллоидного зоба и папиллярного рака ЩЖ достигают 98–100%. Процедура обязательно проводится под УЗ-контролем квалифицированным врачом любой специальности (эндокринолог, эндокринный хирург, онколог, врач лучевой диагностики). Проведение ТАБ не требует госпитализации, специальной подготовки пациента. В отдельных случаях при ТАБ у детей может потребоваться применение различных вариантов анестезии, и необходимы предварительная консультация анестезиолога и юри-

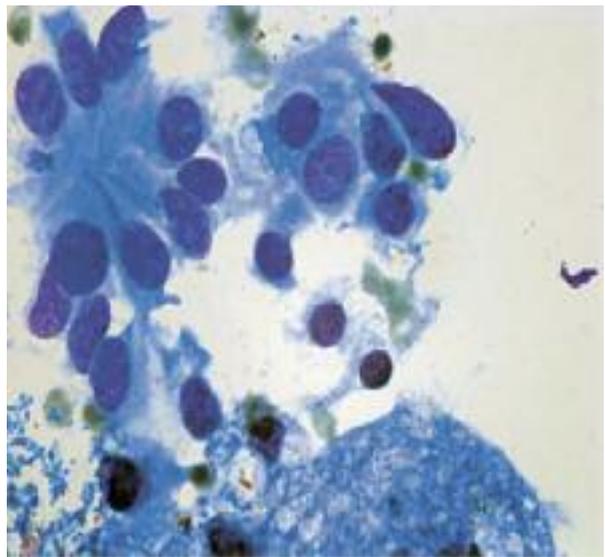
**Рис. 5. Узловой коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб. Ув. 400.**

**Fig. 5. Nodulose colloid goiter in different proliferation stages. Zoom 400.**



**Рис. 6. Атипия фолликулярных клеток неясного значения на фоне кистозной дегенерации. Ув. 1000.**

**Fig. 6. Follicular cells atypia of unknown genesis after cystic degeneration. Zoom 1000.**



дически оформленное согласие на инвазивное вмешательство от родителей ребенка.

ТАБ не имеет каких-либо существенных осложнений. К редким осложнениям можно отнести подкожные гематомы, кровоизлияния в области узла и сохраняющуюся не продолжительное время локальную болезненность.

Показания для проведения ТАБ:

- узловые образования ЩЖ, равные или превышающие 1 см в диаметре (вероятно, с введением классификации TIRADS в практическое здравоохранение показания к пункции будут определяться в зависимости от УЗ-характеристик узловых образований);
- узловые образования менее 1 см, если пациент относится к группе риска наличия агрессивных форм рака ЩЖ при наличии следующих факторов:
  - уровень базального или стимулированного кальцитонина более 100 пг/мл;
  - наличие увеличенных регионарных лимфоузлов;
  - облучение головы и шеи в анамнезе;

- семейный анамнез медуллярного рака ЩЖ;
- паралич голосовой складки;
- узловые образования ЩЖ, случайно выявленные при позитронно-эмиссионной томографии;
- возраст пациентов моложе 20 лет;
- при изменении УЗ-структуры доброкачественных узлов ЩЖ (в процессе динамического наблюдения) или появлении увеличенных либо измененных шейных лимфоузлов.

При образованиях менее 1 см, если пациент не относится к группе риска наличия агрессивных форм рака ЩЖ, проведение ТАБ нецелесообразно независимо от УЗ-характеристик узла ЩЖ, кроме пациентов моложе 20 лет.

Увеличение размеров доброкачественного узлового образования само по себе в большинстве случаев не является показанием к повторной ТАБ.

ТАБ считается методом первичной морфологической диагностики, но не методом динамического наблюдения при цитологически верифицированных доброкачественных узловых образованиях ЩЖ.

При получении доброкачественного цитологического заключения из узла с явными подозрительными УЗ-признаками ТАБ необходимо повторить в ближайшее время.

При кистозных анэхогенных узлах независимо от размеров ТАБ диагностического значения не имеет, но может быть выполнена с лечебной целью эвакуации жидкости и ликвидации косметического дефекта или синдрома компрессии окружающих органов.

#### **Цитологическое исследование полученного материала при ТАБ**

Заключение цитологического исследования должно содержать цитологический диагноз, который позволит клиницисту поставить клинический диагноз и определить оптимальную лечебную тактику в отношении каждого конкретного больного. Наиболее эффективно использование 6 стандартных категорий заключений современной международной цитологической классификации Бетесда (The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology, TBSRTC 2009, пересмотр 2017 г.):

- I категория – неинформативная пункция;
- II категория – доброкачественное образование;
- III категория – атипия неопределенного значения;
- IV категория – фолликулярная неоплазия или подозрение на фолликулярную неоплазию;
- V категория – подозрение на злокачественное образование;
- VI категория – злокачественное образование.

Заключения, содержащие только описательную часть, а также заключения без конкретного цитологического диагноза («атипичных клеток не обнаружено», «данных о раке нет» и т.п.) расцениваются как неинформативные. В этих ситуациях необходимо проконсультировать готовые цитологические препараты у другого независимого морфолога или повторить ТАБ в специализированном лечебном учреждении.

УКЗ относится к категории II (доброкачественные образования) с низким риском злокачественности (0–3%); рис. 5.

Цитологические особенности УКЗ включают наличие коллоида разной плотности и в разной количестве и фолликулярные клетки полиморфных размеров чаще в виде монослойных кластеров.

В зависимости от степени пролиферации тиреоцитов УКЗ характеризуется как преимущественно коллоидный зоб без пролиферации, частично или в разной степени пролиферирующий и активно пролиферирующий.

При активно пролиферирующем зобе возможно формирование аденоматозных и сосочковых структур, затрудняющих проведение дифференциального диагноза. При длительном существующем зобе в мазке всегда присут-

ствуют различные вторичные изменения фона – склероз, гиалиноз, кистозная дегенерация, признаки кровоизлияния и т.д. Выраженность дегенеративных изменений также в некоторых случаях может оказаться причиной затруднительной интерпретации данных ТАБ и классифицирования изменений клеток в категорию III (атипия неопределенного значения); рис. 6, что требует проведения повторной процедуры через 1–3 мес.

При наличии тиреотоксического зоба в мазке могут наблюдаться цитологические признаки повышенной функциональной активности (рис. 7), включающие крупные размеры тиреоцитов с обильной светлой цитоплазмой и светлыми маргинальными вакуолями с розовой зернистостью («пламенеющие клетки»).

По правилу J. Hamburger доброкачественность узлового образования можно верифицировать, если в двух препаратах, полученных при разных аспирациях, определяется не менее 6 клеточных кластеров, каждый из которых содержит как минимум 10–15 «доброкачественных» фолликулярных клеток. Но существуют и менее жесткие критерии, допускающие взятие только одного мазка и наличие как минимум 3–4 кластеров доброкачественных клеток при обильном коллоиде.

#### **Радиоизотопное сканирование**

Проводится при узловом зобе при субклиническом или манифестном тиреотоксикозе для дифференциальной диагностики ФА и других причин тиреотоксикоза (рис. 8). Оно неинформативно для первичной диагностики узлового зоба (для обнаружения узлов и оценки их размеров) или узлового коллоидного нетоксического зоба, а также для первичной диагностики опухолей ЩЖ.

Также показанием к проведению сканирования является эктопия ЩЖ, которую обычно выявляют в раннем детском возрасте.

#### **Компьютерная томография (шеи и верхнего средостения)**

Проводится при большом зобе и/или его за грудиной расположении для оценки синдрома компрессии трахеи (рис. 9).

Рентгенография органов шеи с контрастированием пищевода и магнитно-резонансная томография являются менее информативными методами.

#### **Дифференциальная диагностика**

Дифференциальную диагностику УКЗ проводят с фолликулярной аденомой, аутоиммунным тиреоидитом с формированием ложных узлов, солитарной кистой, различными формами рака ЩЖ, а также с различными нетиреоидными заболеваниями (срединная киста шеи, липома, тимома, аденома околощитовидной железы и т.д.).

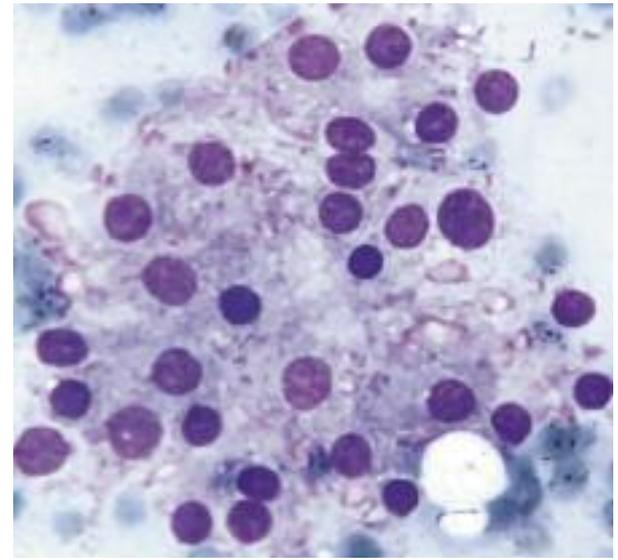
#### **Перспективы развития диагностики узлового зоба**

В настоящее время проводятся исследовательские работы по изучению иммуноморфологических и молекулярно-генетических маркеров в диагностике узловых образований ЩЖ. Целью исследований является определение дополнительных критериев дифференциальной диагностики опухолевых и неопухолевых заболеваний ЩЖ; а также при УКЗ – установление предикторов роста и ФА узловых образований на ранних этапах диагностики.

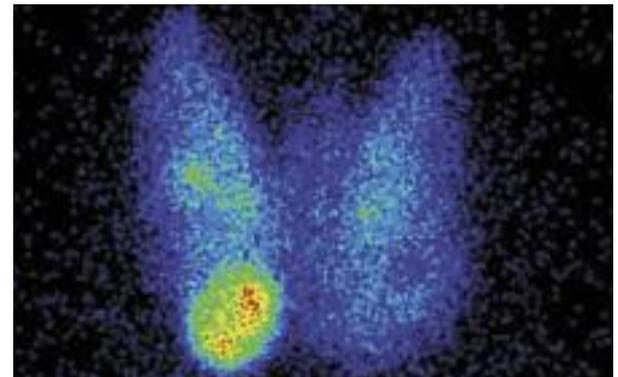
#### **Показания для консультации специалистов**

При компрессионном синдроме необходима консультация хирурга. При наличии тиреотоксикоза – консультация радиолога, при наличии противопоказаний к радиойодтерапии – консультация хирурга. При развитии синдрома тиреотоксического сердца и при подготовке к оперативному лечению необходима консультация кардиолога.

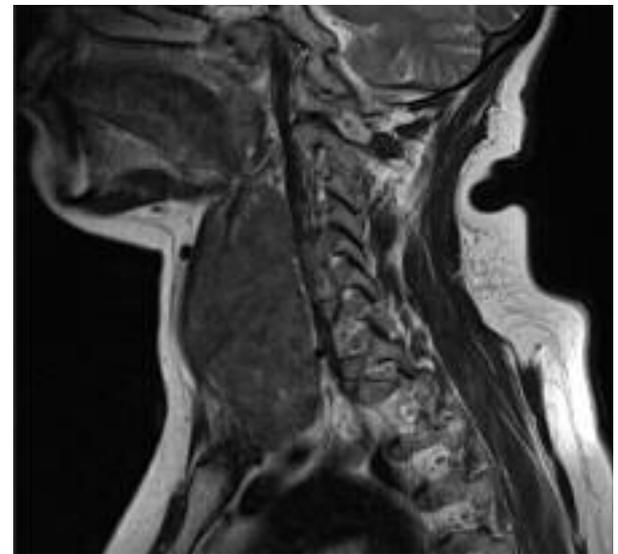
**Рис. 7. Аденоматозный зоб с косвенными цитологическими признаками тиреотоксикоза. Ув. 400.**  
Fig. 7. Adenomatous goiter with indirect signs of thyrotoxicosis. Zoom 400.



**Рис. 8. Сцинтиграфия ЩЖ, «горячий» узел нижней трети правой доли ЩЖ (ФА).**  
Fig. 8. Thyroid gland scintigraphy, “hot node” in lower third of right lobe (functional anatomy)



**Рис. 9. Гигантский за грудиной зоб, компрессионный синдром.**  
Fig. 9. Gigantic retrosternal goitre, compression syndrome.



**Рис. 10. Тактика ведения УКЗ.**

Fig. 10. Nodular colloid goiter management tactics.



### Раздел 3. Лечение узлового коллоидного зоба

Методов консервативного лечения УКЗ не существует. Для большинства пациентов с УКЗ при отсутствии нарушения функции ЩЖ, косметического дефекта и синдрома сдавления рекомендуется динамическое наблюдение: определение ТТГ 1 раз в 12 мес, контроль УЗИ ЩЖ 1 раз в 12 мес или реже.

Цель радикального лечения (оперативное лечение, радиоiodотерапия) – устранение компрессионного синдрома, косметической деформации шеи, нормализация функционального состояния ЩЖ.

#### Оперативное лечение

Оперативное лечение показано при узловом (многоузловом) зобе с признаками компрессии окружающих органов и/или косметическим дефектом, обнаруженной декомпенсированной ФА. При изменениях в обеих долях операция выбора – тиреоидэктомия или предельно субтотальная резекция, так как при органосохраняющих операциях риск рецидива узлового зоба составляет 50–80%.

#### Мини-инвазивные методы лечения УКЗ

Включают чрескожное введение склерозантов, криодеструкцию, лазеродеструкцию, диатермокоагуляцию узла.

Показания к мини-инвазивным вмешательствам крайне ограничены. Они могут быть использованы как метод выбора, когда необходимое радикальное лечение связано с высокой степенью риска по сопутствующим заболеваниям, и как альтернатива операции при УКЗ с косметическим дефектом и одноузловым токсическим зобе. Цель указанных методов должна заключаться в устранении симптома, вызванного доминирующим узлом.

Любое мини-инвазивное вмешательство наряду с органосохраняющими операциями является симптоматической процедурой. Достижение полной регрессии узла при этом необязательно.

#### Радиоiodотерапия

Является методом выбора при развитии тиреотоксикоза (декомпенсированная ФА ЩЖ). Противопоказана при беременности.

Тактика ведения УКЗ представлена на рис. 10.

#### Показания к госпитализации

Как правило, госпитализация не показана, кроме случаев УКЗ большого размера с компрессионным синдромом или тиреотоксикоза тяжелого течения.

Как правило, пациенты с узловым зобом, в том числе после оперативного лечения, не требуют специальных реабилитационных мероприятий. Исключение составляют пациенты с высоким риском операционных осложнений при повреждении голосового нерва и околощитовидных желез.

### Раздел 4. Профилактика

Как для первичной, так и для вторичной профилактики йододефицитных заболеваний, в том числе узлового/мно-

гоузлового коллоидного зоба, необходимо внедрение государственных профилактических программ. Всеобщее йодирование соли рекомендовано ВОЗ в качестве универсального высокоэффективного метода популяционной йодной профилактики. В группах повышенного риска развития йододефицитных заболеваний (беременные и кормящие, дети до 2 лет), проживающих на территориях с йодным дефицитом, требуется дополнительный прием препаратов йода (калия йодид). Задача профилактических мероприятий – достижение оптимального постоянного уровня потребления йода населением.

Рекомендуемые нормативы потребления йода, разработанные ВОЗ, зависят от возраста и физиологических особенностей и составляют: 90 мкг/сут для детей от 0 до 59 мес, 120 мкг/сут для детей 6–12 лет, 150 мкг/сут для подростков и взрослых, 250 мкг/сут для беременных и кормящих женщин.

Для ранней диагностики агрессивных форм рака ЩЖ необходимы мониторинг для пациентов с облучением головы и шеи в анамнезе и проведение генетических исследований в семьях,отягощенных по наличию медуллярного рака ЩЖ.

#### Литература/References

1. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Абдулхабилова Ф.М., Герасимов Г.А. Йододефицитные заболевания в Российской Федерации: время принятия решений. Под ред. И.И.Дедова, Г.А.Мельниченко. М.: Контини Принт, 2012.  
[Troshina E.A., Platonova N.M., Abdulkhabirova F.M., Gerasimov G.A. Iodine deficiency diseases in the Russian Federation: decision making time. Edited by I.I.Dedov, G.A.Melnichenko. Moscow: Konti Print, 2012 (in Russian).]
2. Трошина Е.А. Зоб. М.: МИА, 2012.  
[Troshina E.A. Goiter. Moscow: MIA, 2012 (in Russian).]
3. Ali ZS, Cibas ES. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology –Springler. LLC 2010.
4. Ali SZ, Cibas ES. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria, and Explanatory Springer International Publishing AG, 2018.
5. Belfiore A, La Rosa GL. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. *Endocrinol Met Clin North Am* 2001; 30: 361–400.
6. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid* 2016; 26 (1): 1–147.
7. Cooper DS, Gerard DM, Haugen BR, Kloos RT et al. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce: R.Michael. *Thyroid* 2006; 16 (2): 1–33.
8. Kim EK. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology* 2011; 260: 892–9.
9. Park CS, Kim SH, Jung SL et al. Observer variability in the sonographic evaluation of thyroid nodules. *J Clin Ultrasound* 2010; 38: 287–93.
10. Russ G. Risk stratification of thyroid nodules on ultrasonography with the French TI-RADS: description and reflections. *Ultrasonography* 2016; 35 (1): 25–38. <https://doi.org/10.14366/usg.15027>
11. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol* 2017; 14. Issue 5: 587–95.
12. WHO, UNICEF and ICCIDD. Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their elimination. Geneva: WHO, WHO/Euro/NUT, 2001.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Абдулхабилова Фатима Магомедовна** – канд. мед. наук, зав. лаб. цитологии и цитогенетики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: a-fatima@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8580-2421>

**Ванушко Владимир Эдуардович** – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: vanushko@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6338-7490>

**Солдатова Татьяна Васильевна** – канд. мед. наук, зав. отд-нием ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», врач высшей категории. E-mail: tatmoscow@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1904-3118>

**Трошина Екатерина Анатольевна** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. Центра по координации эндокринологической службы, рук. Координационного совета, рук. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

**Fatima M. Abdulkhabirova** – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Endocrinology. E-mail: a-fatima@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8580-2421>

**Vladimir E. Vanushko** – D. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Endocrinology. E-mail: vanushko@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6338-7490>

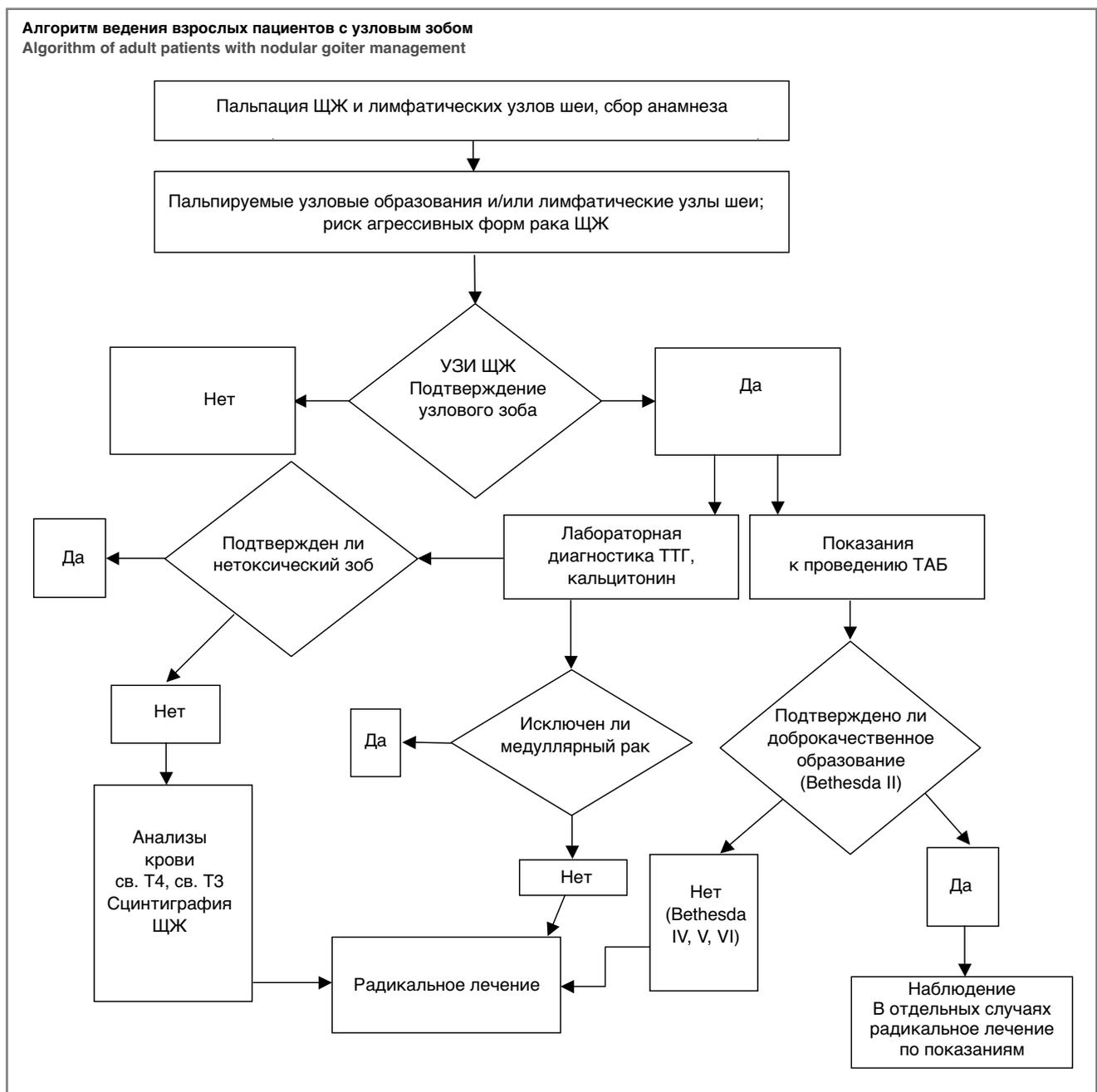
**Tatiana V. Soldatova** – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Endocrinology. E-mail: tatmoscow@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1904-3118>

**Ekaterina A. Troshina** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, National Medical Research Center for Endocrinology. E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2019

Supplement



# Лабораторная диагностика опухолевых заболеваний щитовидной железы\*

А.Ю. Абросимов<sup>✉</sup>, Ф.М. Абдулхабирова, Л.В. Никанкина, Е.А. Трошина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>✉</sup>[nikitarusskikh@mail.ru](mailto:nikitarusskikh@mail.ru)

## Аннотация

В методическом пособии подробно освещаются все основные методы современной лабораторной диагностики опухолей щитовидной железы. Обсуждаются конструктивные изменения в концепции диагностики, анализируются обновленная гистологическая классификация опухолей щитовидной железы и цитологическая классификация Бетесда. Рассматриваются новые технологии и перспективные направления работы лабораторной службы для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований щитовидной железы. Демонстрируются примеры цитологической и гистологической диагностики различных новообразований щитовидной железы, включающих редкие формы опухолей. Рекомендуется для эндокринологов, специалистов клинической лабораторной диагностики, патологоанатомов, врачей общей практики.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, новообразования, лабораторная и морфологическая диагностика.

**Для цитирования:** Абросимов А.Ю., Абдулхабирова Ф.М., Никанкина Л.В., Трошина Е.А. Лабораторная диагностика опухолевых заболеваний щитовидной железы. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 31–47. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190681

Editorial

## Laboratory diagnosis of thyroid neoplasms

Aleksandr Iu. Abrosimov<sup>✉</sup>, Fatima M. Abdulhabirova, Larisa V. Nikankina, Ekaterina A. Troshina

National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

<sup>✉</sup>[nikitarusskikh@mail.ru](mailto:nikitarusskikh@mail.ru)

## Abstract

The guideline describes in detail all the basic methods of modern laboratory diagnosis of thyroid neoplasms. Significant changes in the diagnostic concept are discussed and the updated histological classification of thyroid neoplasms and the Bethesda cytological classification are analyzed. New technologies and promising areas of the laboratory service for the differential diagnosis of benign and malignant thyroid tumors are also considered. The guideline provides examples of cytological and histological diagnosis of various neoplasms of the thyroid gland, including rare forms of tumors. The guideline is intended for use by endocrinologists, specialists in clinical laboratory diagnostics, pathologists and general practitioners.

**Key words:** thyroid gland, neoplasms, laboratory and morphological diagnostics.

**For citation:** Abrosimov A.Iu., Abdulhabirova F.M., Nikankina L.V., Troshina E.A. Laboratory diagnosis of thyroid neoplasms. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 31–47. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190681

## Сокращения

АТ – антитела  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
МР – медуллярный рак  
МРЩЖ – медуллярный рак щитовидной железы  
ПР – папиллярный рак  
РЩЖ – рак щитовидной железы  
ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия  
ТГ – тиреоглобулин  
ТТГ – тиреотропный гормон  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ФР – фолликулярный рак  
ЩЖ – щитовидная железа  
<sup>131</sup>I – радиоактивный йод  
TBSRTC – The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (классификация Бетесда для оценки цитопатологии щитовидной железы)  
NIFTP – Non-invasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features (неинвазивные фолликулярные опухоли с ядрами папиллярного типа)

## Оглавление

Введение  
Глава I  
Биохимические маркеры опухолевых заболеваний щитовидной железы  
Глава II  
Цитологическая диагностика опухолевых заболеваний щитовидной железы  
2.1. Морфология клеток при цитологическом исследовании  
2.2. Классификация изменений эпителиальных клеток щитовидной железы по данным тонкоигольной аспирационной биопсии  
2.3. Особенности цитологической диагностики различных вариантов опухолевых заболеваний щитовидной железы  
2.4. Перспективные направления лабораторной диагностики опухолей щитовидной железы  
Глава III  
Гистологическая диагностика опухолей щитовидной железы  
3.1. Диагностика доброкачественных эпителиальных опухолей  
3.2. Опухоли фолликулярно-клеточного происхождения неопределенного или низкого злокачественного потенциала

3.3. Папиллярная карцинома, гистологические особенности различных вариантов  
3.4. Диагностика фолликулярного рака  
3.5. Гюртле-клеточные опухоли  
3.6. Низкодифференцированные карциномы  
3.7. Анапластический (недифференцированный) рак  
3.8. Медуллярная карцинома и ее гистологические варианты  
3.9. Мукоэпидермоидный рак и склерозирующая мукоэпидермоидная карцинома с эозинофилией  
3.10. Муцинозная карцинома  
3.11. Веретенчатая эпителиальная опухоль с тимикоподобной дифференцировкой  
3.12. Интратиреоидная тимическая карцинома  
3.13. Параганглиома и мезенхимальные/стромальные опухоли  
3.14. Первичная лимфома щитовидной железы  
3.15. Вторичные (метастатические) опухоли  
Заключение  
Литература

\*Подготовлено в рамках государственного задания на выполнение научно-исследовательской работы «Молекулярно-генетические механизмы развития аутоиммунных и йододефицитных заболеваний щитовидной железы и новые горизонты для таргетной персонализированной терапии».

## Введение

Узловой зоб является одним из самых распространенных заболеваний эндокринной системы с частотой встречаемости до 50% и более в популяции в зависимости от региона проживания и возрастных категорий. В структуре всех узловых образований выделяют узловой коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб и различные опухоли щитовидной железы (ЩЖ). Большинство узловых образований ЩЖ доброкачественны, по данным литературы, рак ЩЖ (РЩЖ) диагностируется менее чем в 10% случаев. Проведение дифференциальной диагностики узловых образований ЩЖ в ходе клинико-инструментального обследования является определяющим при выборе тактики ведения и наблюдения за пациентом. При этом лабораторная диагностика остается ключевым дооперационным этапом верификации опухолевых заболеваний ЩЖ.

Наличие любого узлового образования в ЩЖ – повод для онкопоиска, что решается на нескольких этапах обследования:

- физикальное обследование и сбор анамнеза;
- инструментально-лабораторное обследование;
- цитологическое исследование;
- срочное интраоперационное гистологическое исследование (по показаниям в случае хирургического вмешательства);
- обязательное плановое гистологическое исследование.

Дополнительные и перспективные методы диагностики включают иммуноморфологические (иммуноцитохимия,

иммуногистохимия) и молекулярно-генетические исследования.

Согласно Международной гистологической классификации опухолей (Всемирная организация здравоохранения – ВОЗ, 2017), представленной в табл. 1, опухоли ЩЖ подразделяют на следующие категории: доброкачественные и злокачественные новообразования, а также опухоли неопределенного потенциала злокачественности [1].

Морфологический код Международной классификации болезней – онкология (International classification of diseases for oncology, ICD-O).

Код потенциала злокачественности: 0 – для доброкачественных опухолей, 3 – для злокачественных опухолей, 1 – для пограничных или опухолей неопределенной злокачественности.

Опухоли ЩЖ могут возникать на фоне других заболеваний: диффузного эндемического зоба, узлового/многоузлового коллоидного зоба, хронического аутоиммунного тиреоидита или болезни Грейвса. Также в одной ЩЖ не исключается развитие разных морфологических форм рака или аденом.

Дифференциальная диагностика необходима между эпителиальными и неэпителиальными опухолями ЩЖ и вторичными метастатическими поражениями ЩЖ при диссеминации злокачественных опухолей других локализаций.

## Аденомы

Представляют собой доброкачественные опухоли ЩЖ. Источником аденом являются А- и В-клетки. Наименее дифференцированными считаются аденомы эмбриональ-

Таблица 1. Гистологическая классификация опухолей ЩЖ (ВОЗ, 2017) Table 1. Histological classification of thyroid neoplasms (WHO, 2017)	
Классификационная категория	Код
<b>Фолликулярная аденома</b>	8330/0
<b>Гиалинизирующая трабекулярная опухоль</b>	8336/1
<b>Другие инкапсулированные опухоли ЩЖ фолликулярного строения:</b>	
• фолликулярная опухоль неясного злокачественного потенциала	8335/1
• высокодифференцированная опухоль неясного злокачественного потенциала	8348/1
NIFTP	8349/1
<b>Папиллярная карцинома</b>	
Папиллярная карцинома	8260/3
Папиллярная карцинома, фолликулярный вариант	8340/3
Папиллярная карцинома, инкапсулированный вариант	8343/3
Папиллярная микрокарцинома	8341/3
Папиллярная карцинома, вариант из столбчатых клеток	8344/3
Папиллярная карцинома, онкоцитарный вариант	8342/3
<b>Фолликулярная карцинома без дополнительного уточнения</b>	<b>8330/3</b>
Фолликулярная карцинома, минимально инвазивная	8335/3
Фолликулярная карцинома, инкапсулированная с сосудистой инвазией	8339/3
Фолликулярная карцинома, широкоинвазивная	8330/3
<b>Гюртле-клеточные (онкоцитарные) опухоли</b>	
Гюртле-клеточная аденома	8290/0
Гюртле-клеточная карцинома	8290/3
<b>Низкодифференцированная карцинома</b>	8337/3
<b>Анапластическая карцинома</b>	8020/3
<b>Плоскоклеточная карцинома</b>	8070/3
<b>Медуллярная карцинома</b>	8345/3
<b>Смешанная медуллярная и фолликулярная карцинома</b>	8346/3
<b>Мукоэпидермоидная карцинома</b>	8430/3

Классификационная категория	Код
<b>Склерозирующая мукоэпидермоидная карцинома с озинофилией</b>	8430/3
<b>Муцинозная карцинома</b>	8480/3
<b>Эктопическая тимома</b>	8580/3
<b>Веретенноклеточная опухоль с тимикоподобной дифференцировкой</b>	8588/3
<b>Интрапаратиреоидная тимическая карцинома</b>	8589/3
<b>Парагангиома и мезенхимальные/стромальные опухоли</b>	
Парагангиома	8693/3
Опухоль из оболочек периферических нервов	
Шваннома	9560/0
Злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов	9540/3
Доброкачественные сосудистые опухоли	
Гемангиома	9120/0
Кавернозная гемангиома	9121/0
Лимфангиома	9170/0
Ангиосаркома	9120/3
Гладкомышечные опухоли	
Лейомиома	8890/0
Лейомиосаркома	8890/3
Солитарная фиброзная опухоль	8815/1
<b>Лимфопролиферативные заболевания</b>	
Гистиоцитоз Лангерганса	9751/3
Болезнь Розая–Дорфмана	
Саркома из фолликулярных дендритических клеток	9758/3
Первичная лимфома ЩЖ	
<b>Опухоли из зародышевых клеток</b>	
Доброкачественная тератома (0–1-я степень злокачественности)	9080/0
Незрелая тератома (2-я степень злокачественности)	9080/1
Злокачественная тератома (3-я степень злокачественности)	9080/3
<b>Вторичные опухоли</b>	

ного строения, а наиболее дифференцированными – аденомы фетального и папиллярного строения.

### Рак щитовидной железы

Злокачественные новообразования ЩЖ представлены раками разной степени дифференцировки из всех типов тиреоидных клеток А, В и С и низкодифференцированными вариантами. Наиболее часто встречаются раки из А-клеток папиллярного, фолликулярного и смешанного строения.

В структуре РЩЖ преобладающим по частоте является высокодифференцированный папиллярный рак – ПР (до 70% случаев).

Раки из В-клеток по структуре мало отличаются от раков из А-клеток, вместе с тем цитологически они труднее диагностируются от аденом из В-клеток.

## Глава I

### Биохимические маркеры опухолевых заболеваний щитовидной железы

Основная задача в лабораторном обследовании пациентов с узловыми образованиями ЩЖ – выявление биохимических маркеров для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований ЩЖ. На сегодняшний день в качестве таких маркеров используются: кальцитонин, тиреоглобулин (ТГ) и антитела (АТ) к ТГ. Определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) остается актуальным для уточнения функционального состояния ЩЖ и оценки адекватности проводимой заместительной или супрессивной гормональной терапии после радикального лечения опухолей ЩЖ.

Метод первичной лабораторной диагностики при выявлении объемных образований ЩЖ, подозрении на медулярный РЩЖ (МРЩЖ) – определение кальцитонина [2, 3]. ТГ и АТ к ТГ являются специфическим опухолевым биомаркером для динамического наблюдения больных папиллярным и фолликулярным РЩЖ только после проведенной тиреоидэктомии.

**Тиреотропный гормон.** ТТГ относится к группе гликопротеинов с молекулярной массой 28 кДа и состоит из 2 субъединиц  $\alpha$  и  $\beta$ . Синтез ТТГ по вертикали регулируется гипоталамическим пептидом – тиреолиберинном. В свою очередь, ТТГ воздействует на ЩЖ, обеспечивая синтез и секрецию гормонов ЩЖ.

Референтные интервалы ТТГ для взрослых (определены для метода иммунохемилюминесценции и рекомендованы производителями тест-систем) составляют 0,25–3,5 мМЕ/л.

**Кальцитонин.** На следующем этапе лабораторной диагностики проводится определение кальцитонина в сыворотке крови, который является надежным опухолевым маркером, используемым для выявления и дифференциальной диагностики МРЩЖ, при данном заболевании его содержание в крови значительно возрастает. Кальцитонин также используется для комплексной оценки нарушений кальциевого обмена (совместно с паратгормоном и витамином D<sub>3</sub>) и при подозрении на синдром множественных эндокринных неоплазий 2-го типа.

Кальцитонин – пептидный гормон, состоящий из 32 аминокислот и продуцируемый клетками парафолликулярного эпителия (С-клетками) ЩЖ. Период полураспада гормона составляет 5–8 мин. В норме кальцитонин участвует в регуляции кальциевого обмена, являясь физиологическим антагонистом паратгормона. В остеоцитах он ингибирует ферменты, разрушающие костную ткань, в клетках почечных канальцев кальцитонин вызывает повышенный клиренс и выделение кальция (Ca<sup>2+</sup>), фосфатов, магния (Mg<sup>2+</sup>), калия (K<sup>+</sup>), натрия (Na<sup>+</sup>) и тем самым способствует снижению концентрации Ca<sup>2+</sup> в крови. Синтез и высвобождение кальцитонина регулирует концентрация Ca<sup>2+</sup> в крови: ее повышение стимулирует синтез и секрецию гормона, а снижение ингибирует эти процессы.

Референс-интервалы кальцитонина в сыворотке крови (определены для метода иммунохемилюминесценции и рекомендованы производителями тест-систем) составляют:

- у мужчин – 0,4–18,9 пг/мл;
- женщин – 0–5,5 пг/мл.

При наличии интактной ЩЖ уровень базального кальцитонина должен быть интерпретирован в пределах референсных значений для взрослых с учетом пола. Согласно последней редакции Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению узлового зоба и РЩЖ у взрослых определение концентрации кальцитонина должно включаться в алгоритм лабораторной диагностики всем пациентам с объемными образованиями ЩЖ [4, 5].

Оценка базального уровня кальцитонина в диагностике МРЩЖ является первоначальной в постановке диагноза. При умеренном повышении уровня базального кальцитонина (менее 100 пг/мл) показано проведение теста с глюконатом кальция (2,5 мг на 1 кг массы тела). Тест выполняется в стационарных условиях, в положении больного лежа, строго натощак для исключения побочных эффектов. Содержание кальцитонина в сыворотке крови оценивается во времени трижды: измеряется концентрация гормона в нулевой точке, концентрация через 2 мин и через 5 мин после введения глюконата кальция (+2 мин, +5 мин).

При концентрации кальцитонина 100 пг/мл и более (базальный или стимулированный) ставится вопрос о МРЩЖ и назначается дополнительное обследование для подтверждения диагноза [6].

Незначительное повышение уровня сывороточного кальцитонина может быть выявлено в разных клинических ситуациях, включая С-клеточную гиперплазию, почечную недостаточность, аутоиммунный тиреоидит. Повышение уровня кальцитонина может также встречаться при внетиреоидных нейроэндокринных опухолях и у носителей гетерофильных АТ.

Основным критерием биохимической ремиссии после удаления опухоли у больных с МРЩЖ считается базальный уровень кальцитонина менее 10 пг/мл, который при стимуляции глюконатом кальция увеличивается не более чем в 2 раза. Стойкое повышение содержания кальцитонина в крови может указывать на нерадикальность операции или наличие отдаленных метастазов. Быстрый подъем уровня кальцитонина после операции свидетельствует о рецидиве заболевания.

**Тиреоглобулин.** Дифференцированные формы РЩЖ являются наиболее частыми злокачественными опухолями ЩЖ (более 90%). Определение ТГ и АТ к ТГ – это наиболее высокочувствительные маркеры наблюдения за пациентами с дифференцированными формами РЩЖ в динамике. Дооперационное исследование уровня ТГ нецелесообразно, так как на этом этапе ТГ не является диагностическим маркером.

ТГ – гликопротеин с молекулярной массой около 660 кД, состоит из двух белковых цепей в 300 и 330 кД, связанных между собой дисульфидным мостиком.

ТГ образуется в ЩЖ в ответ на действие ТТГ и может использоваться как опухолевый маркер только после полной деструкции ЩЖ, например после хирургического удаления в объеме тиреоидэктомии или комбинированной терапии в сочетании с радиоактивным йодом (<sup>131</sup>I). В этих случаях определение ТГ на фоне отсутствия АТ к нему – достоверный маркер местного рецидива опухоли, наличия регионарных или отдаленных метастазов.

Референс-уровни концентрации ТГ в сыворотке крови (определены для метода иммунохемилюминесценции и рекомендованы производителями тест-систем) составляют 1,4–78 нг/мл.

Стойкое и неуклонное снижение ТГ в сыворотке крови в послеоперационный период свидетельствует об успешном

хирургическом лечении [7]. Временное уменьшение концентрации ТГ в послеоперационный период и его повышение в дальнейшем говорит о нерадикальности проведенной операции и/или наличии метастазов. После первичного лечения ТГ может обнаруживаться в крови пациентов в течение нескольких месяцев, поэтому его определение целесообразно выполнять не ранее чем через 3 мес после проведения последнего лечебного этапа. Нестимулированный уровень ТГ более 0,5 нг/мл является показанием к дальнейшему обследованию.

Фактором, влияющим на правильность измерения ТГ, считается наличие циркулирующих АТ к ТГ в крови (1,8), что может вызвать интерференцию и стать причиной ложноотрицательного результата исследования ТГ. Для исключения этого влияния при оценке концентрации ТГ необходимо одновременно определять уровень АТ к ТГ. Выявление АТ к ТГ после проведенного радикального лечения можно рассматривать как возможный показатель персистенции опухоли. Показатель стойкой ремиссии – неопределяемые уровни ТГ и АТ к ТГ. Пациентам со стойкой ремиссией дифференцированных форм ЩЖ показано определение ТТГ, ТГ и АТ к ТГ каждые 6 мес на фоне заместительной терапии и 1 раз в год на фоне эндогенной стимуляции ТТГ (на отмене тироксина или на фоне введения Тирогена).

При обнаружении во время ультразвукового исследования (УЗИ) измененных регионарных лимфоузлов показана их прицельная биопсия, диагностическая точность которой повышается при исследовании смыва из иглы на ТГ или кальцитонин в зависимости от предполагаемой морфологической формы РЩЖ [8]. После пункции измененного лимфоузла игла промывается физиологическим раствором, пробирка с которым отправляется в лабораторию для определения ТГ или кальцитонина. Для метастатического поражения лимфоузлов характерна высокая концентрация этих гормонов в смыве из иглы.

При таком определении ТГ его уровень не зависит от наличия АТ к ТГ в крови. Однако данный метод не является стандартизированным и имеет ряд ограничений. Факторами, влияющими на определение ТГ при тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ), считаются в первую очередь количество и цитологическая информативность взятого материала. Поэтому определение ТГ или кальцитонина в смыве из иглы может рассматриваться только как дополнительный метод исследований при объемных образованиях ЩЖ.

## Глава II

### *Цитологическая диагностика опухолевых заболеваний щитовидной железы*

Прижизненная морфологическая диагностика по результатам исследования клеточных мазков или ТАБ доказала свою эффективность для оценки патологических изменений и выявления опухолевой патологии многих органов и систем. ТАБ ЩЖ предложена в 1948 г. [9], а начала активно разрабатываться в 1970-х годах.

Процедура проводится при наличии узловых образований более 1–2 см в соответствии со стратификацией риска малигнизации по данным УЗИ. При узловых образованиях менее 1 см ТАБ показана только при подозрении на наличие агрессивных форм РЩЖ. В специализированных клиниках ТАБ является высокоэффективным методом с точностью более 90%. На результативность метода влияют следующие факторы:

- квалификация врача, проводящего пункцию;
- соблюдение технических правил изготовления мазков как на этапе забора материала, так и на этапе лабораторного окрашивания и фиксации;
- количество и качество полученного материала;
- квалификация врача-цитолога.

ТАБ достаточно простая, безопасная технология, которая достигает наилучших результатов в ситуации, когда ее выполняет опытный специалист, а препараты оценивает опытный цитолог. УЗ-контроль значительно повышает точность ТАБ.

Процедура, как правило, проводится однократно и не является методом динамического контроля [10]. Повторные пункционные биопсии показаны при получении неадекватного, малоклеточного или неопределенного материала. ТАБ в динамике показана при клинически значимой отрицательной динамике по данным УЗИ.

Интерпретация результата пункции будет зависеть от количества и качества полученного материала, морфологических особенностей клеток и их структурных характеристик.

### 2.1. Морфология клеток при цитологическом исследовании

В ЩЖ морфологически различают 3 типа клеток: А, В и С. Основную массу клеток паренхимы составляют фолликулярные клетки, или А-клетки размером 7,5–9 мкм. Они выстилают стенку фолликулов, в полостях которых располагается коллоид. Каждый фолликул окружен густой сетью капилляров, в просвет которых секретируются гормоны ЩЖ – тироксин и трийодтиронин. В клетках различают апикальную, боковую и базальную поверхности. Базальная поверхность клеток находится в тесном контакте с кровеносными капиллярами, здесь в плазмолемме имеются рецепторы к тиротропину; на боковых поверхностях тироцитов имеются опоясывающие замыкательные контакты, на апикальной поверхности клеток располагается много микроворсинок, в апикальной части клеток лежат аппарат Гольджи, разные типы везикул (секреторные, окаймленные, эндоцитозные с незрелым и зрелым ТГ), в мембране имеются рецепторы для связывания незрелого ТГ, тиреопероксидаза.

В неизменной ЩЖ фолликулы равномерно распределены по всей паренхиме. Вследствие заполнения просвета фолликулов коллоидом ткань ЩЖ представляет собой структуру, содержащую большое количество внеклеточной жидкости (ее объем более чем в 20 раз превышает объем, занимаемый клетками). В зависимости от функционального состояния ЩЖ тироциты могут быть плоскими, кубическими или цилиндрическими. При низкой функциональной активности железы тироциты, как правило, плоские, при высокой – цилиндрические (высота клеток пропорциональна степени активности осуществляемых в них процессов).

Коллоид, заполняющий просветы фолликулов, представляет собой гомогенную вязкую жидкость, окрашивающуюся гематоксилин-эозином в розовый цвет. Основную массу коллоида составляет ТГ, секретируемый тироцитами в просвет фолликула. Между тироцитами и кровеносными капиллярами находятся базальная мембрана, а также прослойки рыхлой волокнистой соединительной ткани. В цитоплазме тироцитов хорошо развита гранулярная эндоплазматическая сеть; митохондрии, лизосомы, фаголизосомы.

В-клетки (клетки Ашкенази–Гюртля) крупнее фолликулярных клеток (размер 9–25 мкм), округлые или полигональные, имеют обильную эозинофильную цитоплазму и крупное округлое центрально расположенное ядро размером 7–14 мкм. В цитоплазме этих клеток обнаружены биогенные амины, в том числе серотонин.

Парафолликулярные, или С-клетки, отличаются от тироцитов отсутствием способности поглощать йод. Они обеспечивают синтез кальцитонина – гормона, участвующего в обмене кальция в организме. С-клетки также крупнее фолликулярных клеток (8–14 мкм), в составе фолликулов расположены, как правило, одиночно. Их морфология

**Таблица 2. Рекомендуемые диагностические категории, риск злокачественности и рекомендации по тактике ведения по классификации Бетесда, 2009**  
 Table 2. Recommended diagnostic categories, malignancy risk, and recommendations for management tactics by the 2009 Bethesda classification

Диагностические категории	Риск злокачественности, %	Тактика ведения
<b>I. Неинформативный пунктат</b> Киста, отсутствие клеточного материала, артефакты густого мазка, обилие крови и др.	1–4	Повторная ТАБ
<b>II. Доброкачественные изменения</b> Коллоидный зоб Аденоматозный зоб Лимфоцитарный тиреоидит, гранулематозный тиреоидит	0–3	Наблюдение
<b>III. Атипия неопределенного значения (изменения фолликулярного эпителия, изменения неясного значения)</b> Неопределенные изменения клеток при тиреоидите, кистозной дегенерации, репарации после радиойодтерапии; малоклеточный мазок с преобладанием фолликулярных клеток с наличием структурной атипии или клеток Гюртле; дефекты окрашивания цитологического препарата	5–15	Повторная ТАБ
<b>IV. Фолликулярная неоплазия или подозрение на фолликулярную неоплазию, в том числе неоплазия из клеток Гюртле</b>	15–30	Тиреоидэктомия или гемитиреоидэктомия
<b>V. Подозрение на злокачественную опухоль</b> Подозрение на ПР Подозрение на МР Подозрение на метастатический рак Подозрение на лимфому и др.	60–75	Гемитиреоидэктомия
<b>VI. Злокачественная опухоль</b> ПРЩЖ МРЩЖ Недифференцированный (анapластический) рак Плоскоклеточный рак Рак с различным (смешанным) типом клеток Метастатический рак Неходжкинская лимфома Другое, в том числе без уточнения гистогенеза опухоли	97–99	Тиреоидэктомия

**Таблица 3. Система классификации Бетесда для цитопатологии ЩЖ 2017 г. – риски злокачественности и рекомендации по клиническому ведению**  
 Table 3. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology - malignancy risk and recommendations for clinical management

Диагностическая категория	Риски злокачественности при исключении NIFTP из числа злокачественных, %	Риски злокачественности без исключения NIFTP из числа злокачественных, %	Тактика ведения пациентов
Неинформативная	5–10	5–10	Повторная ТАБ
Доброкачественная	0–3	0–3	Наблюдение*
Атипия неясного значения/фолликулярное поражение неясного значения	6–18	~10–30	Повторная ТАБ, молекулярно-генетический анализ или гемитиреоидэктомия
Фолликулярная опухоль/подозрение на фолликулярную опухоль	10–40	25–40	Молекулярно-генетический анализ или гемитиреоидэктомия
Подозрение на злокачественность	45–60	50–75	Тиреоидэктомия или гемитиреоидэктомия
Злокачественная	94–96	97–99	

\*Тактика ведения основывается также на других факторах (клиническая картина, данные УЗИ и т.д.).

характерна для клеток, синтезирующих белок на экспорт (присутствуют шероховатая эндоплазматическая сеть, комплекс Гольджи, секреторные гранулы, митохондрии). На гистологических препаратах ЩЖ цитоплазма С-клеток выглядит светлее цитоплазмы тироцитов, отсюда их название – светлые клетки.

В состав пунктата также входят неэпителиальные клетки (клетки периферической крови, многоядерные гигантские клетки воспаления, лимфоидные элементы, макрофаги) и неэпителиальные структуры ЩЖ (коллоид, фрагменты фиброзной ткани, содержимое кистозной полости).

## 2.2. Классификация изменений эпителиальных клеток щитовидной железы по данным тонкоигольной аспирационной биопсии

Несмотря на то что метод ТАБ ЩЖ успешно применяется в здравоохранении несколько десятков лет, практически до настоящего времени не существовало единой международной классификации цитопатологии ЩЖ.

Интерпретация данных носила описательный характер, и заключения во многом варьировали в зависимости от различных цитологических школ и конкретных лабораторий. Такое расхождение вызывало определенные вопросы и недопонимание у клинических врачей, а зачастую влекло выбор неадекватного метода ведения пациента.

В 2007 г. в итоге экспертной конференции в Национальном институте рака США (Бетесда, штат Мэриленд) разработана унифицированная классификация цитологических заключений при ТАБ ЩЖ (классификация Бетесда для цитопатологии щитовидной железы, The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology – TBSRTC). В 2009 г. впервые опубликована статья, посвященная новой системе классификации, а в 2010 г. издан одноименный цитологический атлас под редакцией американских экспертов-цитопатологов Z. Ali и E. Cibas [11].

В 2011 г. классификация рекомендована к рассмотрению на Европейском цитологическом конгрессе (Стамбул), а также на Всероссийском цитологическом конгрессе (Казань).

Согласно системе классификации весь пункционный материал разделен на 6 четких диагностических категорий, каждая из которых имеет свой риск злокачественности, колеблющийся в диапазоне от 0–3% в категории «доброкачественные поражения» до 100% в категории «злокачественные новообразования», в соответствии с которым предлагается определенный алгоритм ведения.

Узловые образования неопределенного потенциала злокачественности, подозрительные в отношении злокачественного новообразования, и злокачественные ПЩЖ относятся к IV–VI категориям соответственно (табл. 2).

С момента внедрения классификации Бетесда в практическое здравоохранение получен международный опыт, свидетельствующий об оптимизации диагностики узлового зоба на дооперационном этапе [12]. При пересмотре рекомендаций по узловому зобу Американской тиреологической ассоциацией в 2015 г. предложен новый алгоритм диагностики с обязательным использованием TBSRTC [13]. Таких же рекомендаций придерживается Российская ассоциация эндокринологов [4].

В 2017 г. вслед за изменениями гистологической классификации опухолей ПЩЖ произошла модификация и классификации TBSRTC [14].

Необходимость изменений была обусловлена полученным опытом и публикациями метаанализов с коррекциями по рискам злокачественности во всех категориях и пересмотренными рекомендациями по тактике клинического ведения микрокарцином высокодифференцированного РЩЖ. Существенные поправки в риски злокачественности внесены с учетом пересмотра гистологического варианта инкапсулированного ПР без капсулярной инвазии, который в настоящее время следует классифицировать как «неинвазивную фолликулярную неоплазию с внутриядерными изменениями папиллярного типа» (Non-invasive follicular neoplasm with papillary-like nuclear features – NIFTP) [15, 16].

Принципиальным обновлением рекомендаций по алгоритму ведения пациентов является проведение молекулярно-генетических исследований в категориях III–IV.

Новая система классификации Бетесда (пересмотр 2017 г.) представлена в табл. 3.

### 2.3. Особенности цитологической диагностики различных вариантов опухолевых заболеваний щитовидной железы

#### Фолликулярные опухоли

Фолликулярные новообразования ПЩЖ на этапе цитологической диагностики относятся к категории новообразований неясного потенциала злокачественности.

С учетом отсутствия четких критериев дифференциальной диагностики при установлении пациенту цитологического диагноза фолликулярной опухоли, как правило, рекомендуется проведение оперативного вмешательства в плановом порядке в объеме гемитиреоидэктомии.

Для фолликулярной опухоли характерна триада цитологических признаков (рис. 1, 2):

- многоклеточность мазка;
- признаки фолликулярно-клеточной дифференцировки;
- отсутствие коллоида или его небольшое количество.

Типичными признаками фолликулярной опухоли являются монотипность клеток и структур в пункте и четкое отличие клеток опухоли от клеток окружающей паренхимы ПЩЖ.

#### Гюртле-клеточная опухоль

Один из вариантов фолликулярных опухолей также с неопределенным потенциалом злокачественности. Принципы установления диагноза такие же, как и при фолликулярных опухолях из А-клеток. Однако особенности клеточного полиморфизма В-клеток требуют проведения дополнительной дифференциальной диагностики как с доб-

Рис. 1. Фолликулярная опухоль,  $\times 400$ , окраска MGG.  
Fig. 1. Follicular neoplasm,  $\times 400$ , MGG stain.

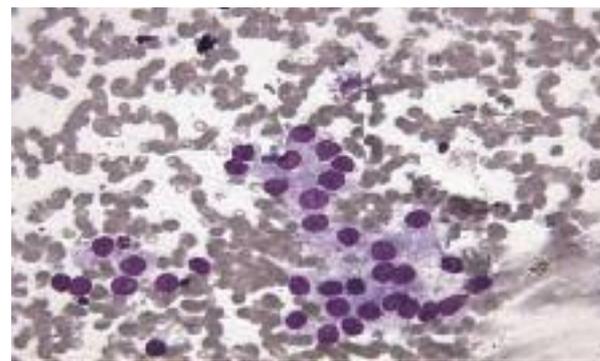


Рис. 2. Фолликулярная опухоль,  $\times 1000$ , окраска MGG.  
Fig. 2. Follicular neoplasm,  $\times 1000$ , MGG stain.

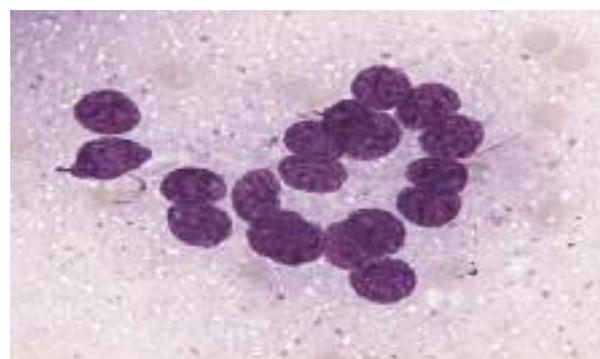
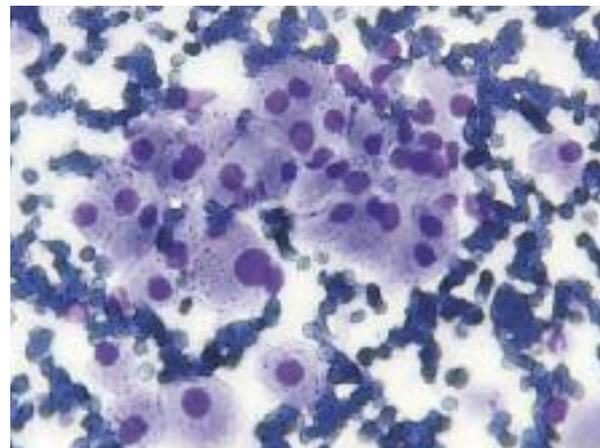


Рис. 3. Фолликулярная опухоль из В-клеток,  $\times 400$ , окраска MGG.  
Fig. 3. B-cell thyroid lymphoma,  $\times 400$ , MGG stain.



рокачественными процессами (гиперплазия В-клеток на фоне хронического аутоиммунного тиреоидита), так и с некоторыми гистологическими формами ПР, а также с С-клеточным РЩЖ.

При цитологическом исследовании для Гюртле-клеточной опухоли характерна выраженная многоклеточность, различают однослойные солидные скопления, группы и разрозненные крупные клетки с обильной светло-окисильной нежноструктурированной четко очерченной цитоплазмой (рис. 3). Фон мазка, как правило, чистый, коллоид отсутствует. Клетки относительно монотипны (но не исключен полиморфизм) с округлыми ядрами, обнаруживается большое число эксцентричных ядер и двуядерных клеток.

### Папиллярный рак

В большинстве случаев при достаточном количестве клеток и адекватном качестве мазка цитологическая диагностика классической формы ПР не представляет затруднений.

К основным признакам относятся многоклеточность, наличие полиморфных сосочкоподобных структур или комплексов с рядом уплощенных клеток по периферии, образующих четкий контур (рис. 4).

Клетки опухоли крупные, с неровным контуром, нарушением ядерно-цитоплазматического соотношения. Важным диагностическим критерием являются специфические изменения ядер с наличием внутриядерных борозд и внутриядерных включений цитоплазмы.

В связи с тем, что в соответствии с Международной классификацией ВОЗ 2017 г. из категории злокачественных опухолей исключена NIFTP, в настоящее время данный вариант опухоли будет иметь ряд существенных ограничений при цитологической диагностике (рис. 5).

Для уверенного заключения VI категории помимо внутриядерных включений теперь требуется учитывать и другие признаки атипии: неровные, нечеткие контуры ядра, нарушение ядерно-цитоплазматического соотношения, фигуры митоза, формирование папиллярных структур и др. (рис. 6).

Примерно в 1/2 наблюдений при ПР обнаруживаются гигантские многоядерные клетки воспаления и лимфоидная инфильтрация, что требует дифференциальной диагностики между истинным ПР и реактивными изменениями клеток при хроническом аутоиммунном тиреоидите (рис. 7).

При фолликулярном варианте ПР в мазке преобладают микрофолликулярные структуры, напоминающие фолликулярную опухоль. Выявление сосочковых комплексов и особенности изменения ядра («часовые стекла», борозды, внутриядерные включения цитоплазмы) не только в сосочковых, но и в фолликулярных структурах позволяет уверенно диагностировать ПР.

При Гюртле-клеточном варианте ПР цитологическая картина сходна с фолликулярной Гюртле-клеточной опухолью с учетом наличия многочисленных комплексов из крупных округлых одно- и двуядерных клеток с обильной оксифильной цитоплазмой. Однако при более тщательном исследовании обнаруживаются сосочкоподобные комплексы с характерными для ПР внутриядерными изменениями.

ПР из высоких клеток – редкий и агрессивный вариант ПР из высоких (tall) и столбчатых клеток (columnar) представлен многочисленными эпителиальными клетками цилиндрической формы с крупными округлыми или овальными ядрами с характерными для ПР внутриядерными изменениями. Отличием морфологического типа опухоли является особенность цитоплазмы, в которой преобладали цилиндрические клетки, не характерные для других вариантов ПР.

### Медулярный рак

*Клеточным источником МР служат парафолликулярные С-клетки, относящиеся к APUD-системе.*

Основными цитологическими признаками МР являются многоклеточность, изолированное расположение клеток или формирование небольших бесформенных структур, наличие амилоида и полиморфизм картины (рис. 8).

Размеры и форма клеток значительно варьируют, чаще выявляются полигональные, округлые, реже – веретенообразные, плазмодитоидные клетки. Форма и расположение ядер также значительно варьирует: встречаются одно- и двух-, трехядерные клетки, в том числе гигантские. Ядра гипер- и гипохромные, как правило, с эксцентричным расположением; структура хроматина зернистая, неравномерная; в некоторых случаях наблюдаются внутриядерные включения цитоплазмы и полиморфные ядрышки. Могут

Рис. 4. ПР, ×400, окраска MGG.

Fig. 4. PC, ×400, MGG stain.

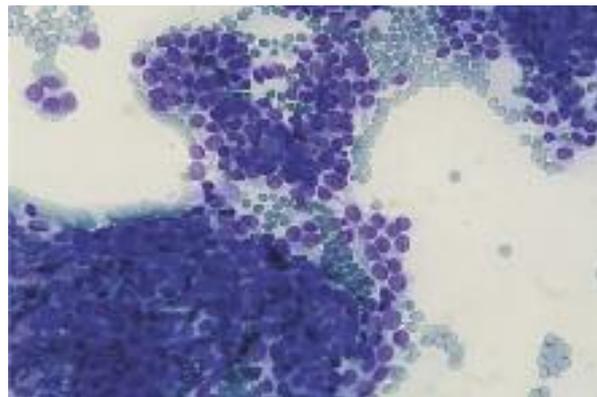


Рис. 5. Внутриядерные включения, ×400, окраска MGG.

Fig. 5. Intranuclear inclusions, ×400, MGG stain.

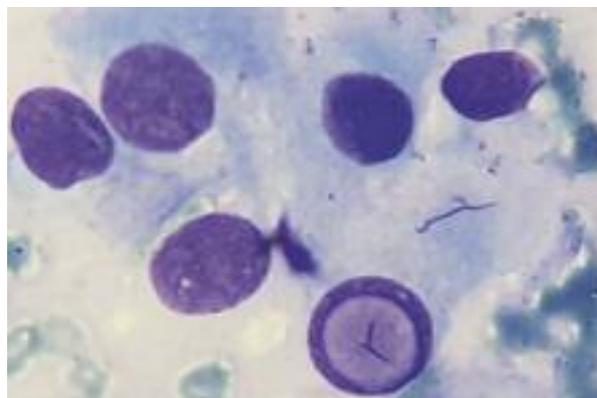
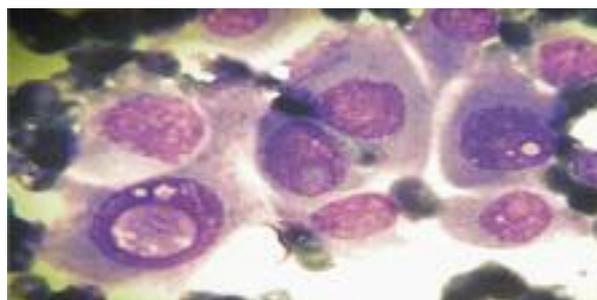


Рис. 6. ПР с внутриядерными включениями, ×1000, окраска MGG (архив отдела фундаментальной патоморфологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»).

Fig. 6. PC with intranuclear inclusions, ×1000, MGG stain (archive of the Department of Fundamental Pathomorphology of the NMRC for Endocrinology).



встречаться клеточные митозы. Цитоплазма обильная, светло-базофильная с характерной зернистостью. Амилоид обнаруживается вне самих клеток в виде аморфных частиц и диффузных бледно-фиолетовых участков или капель.

Вариабельность цитологической картины МР, а также преобладание в пунктате структур, менее характерных для классического варианта заболевания (сосочкоподобные и фолликулярные структуры, Гюртле-клеточная дифференцировка), обуславливают необходимость дифференциального диагноза с отдельными вариантами ПР и фолликулярными новообразованиями ЩЖ; при множественных митозах требуется дифференциальная диагностика с недифференцированным раком.

### Недифференцированный (анapластический) рак

Редкая опухоль (1–3% злокачественных опухолей ЩЖ) с быстрым инфильтративным ростом и прогрессивным лимфогенным и гематогенным метастазированием.

Характерна высокая клеточность с разрозненным расположением клеток или формированием небольших групп с выраженной атипией и резким полиморфизмом. Ядра с неровной мембраной, грубозернистым хроматином, крупными ядрышками; значительное количество атипических митозов. Цитоплазма вариабельна от светлой зернистой до плотной с четким контуром. Клетки анапластического рака напоминают эпителиальные, мезенхиальные и лимфоидные, в связи с чем дифференциальная диагностика крайне затруднена; требуется анализ клинических данных, в ряде случаев – проведение иммуноцитохимических исследований.

Морфологические характеристики основных опухолей ЩЖ на этапе цитологической диагностики представлены в табл. 4.

Дифференциальный диагноз при цитологических исследованиях, подозрительных на опухоль ЩЖ, проводится между следующими морфологическими типами поражений:

- фолликулярная аденома/ФР/аденоматозный зуб;
- ФР/фолликулярная аденома/ПР;
- ПР/ФР;
- МР/ПР/В-клеточное новообразование;
- анапластический рак/МР/местастазы других органов;
- В-клеточное новообразование/МР/ФР/фолликулярная аденома/гиперплазия В-клеток на фоне хронического аутоиммунного тиреоидита.

#### 2.4. Перспективные направления лабораторной диагностики опухолей щитовидной железы

Несмотря на то что традиционная базовая цитологическая диагностика является основным методом дифференциальной диагностики узловых образований ЩЖ, имеется ряд объективных ограничений, затрудняющих верификацию диагноза. Ограничение метода может быть связано не только с особенностями взятия клеточного материала (большим количеством крови, неравномерностью распределения мазка по стеклу, механическим повреждением клеток и т.д.), но и также с неоднозначными изменениями клеток, по которым примерно в 15–30% случаев невозможно установить точный цитологический диагноз. Все это требует совершенствования цитологической службы, и за последние десятилетия в лабораторной диагностике стали использовать несколько новых методик: жидкост-

Рис. 7. Гигантская многоядерная клетка, ×400, окраска MGG (архив отдела фундаментальной патоморфологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»).

Fig. 7. Multinucleated giant cell, ×400, MGG staining (archive of the Department of Fundamental Pathomorphology of the NMRC for Endocrinology).

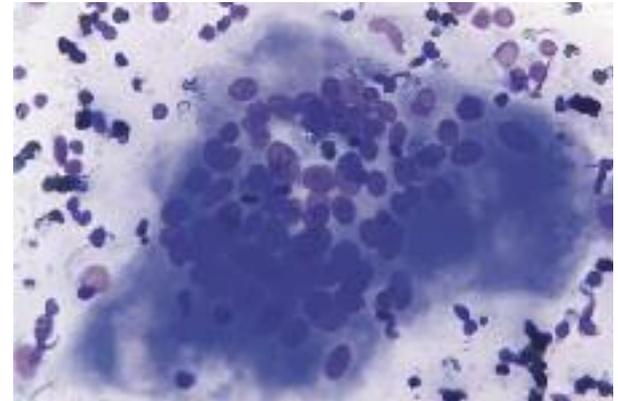
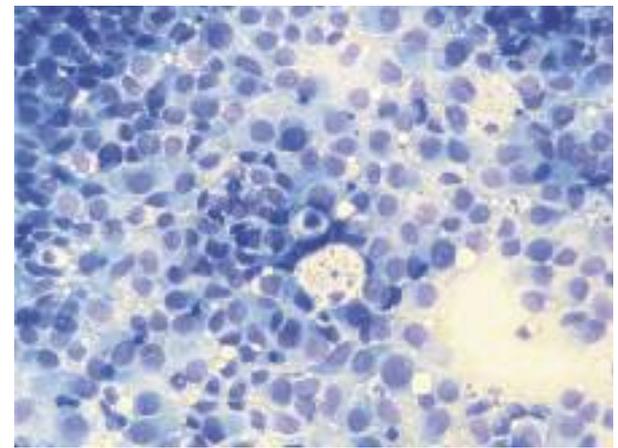


Рис. 8. МР, ×400, окраска MGG.

Fig. 8. MC, ×400, MGG stain.



ной цитологии, иммуноцитохимии, молекулярной биологии и генетики.

Сочетание всех этих методов будет способствовать достижению очень высокого уровня диагностики при многих опухолевых и неопухолевых процессах.

Таблица 4. Цитологические характеристики опухолей ЩЖ Table 4. Cytological characteristics of thyroid neoplasms					
Диагноз	Коллоид	Расположение клеток	Ядра	Цитоплазма	Дополнительные характеристики
Фолликулярная аденома	Отсутствует или скудный	Микрофолликулы, кластеры	Увеличенные Ядрышки	Не выражена	Кистозные изменения Большая примесь крови
ФР	Чаще отсутствует	Микрофолликулы, кластеры	Увеличены, анизцитоз, ядрышки, атипия	Не выражена	–
ПР	От скудного до избыточного	Сосочковые структуры, пласты	Увеличены, полиморфизм, многоядерность, включения, борозды	Различной выраженности	Псаммомные тельца, гигантские клетки
МР	Отсутствует	Изолированное, бесформенные структуры, мелкие кластеры	Выраженный полиморфизм: эксцентричные, круглые и вытянутые, гиперхромные	Светлая зернистая (светлоклеточный вариант) Вытянутая скудная (темноклеточный мелкоклеточный вариант)	Амилоид Фиброз Клетки воспаления
Гюртле-клеточное образование	Отсутствует	Изолированное, микрофолликулы	Анизо- и полинуклеоз, эксцентричное расположение	Хорошо выражена, плеоморфность, гранулы	–
Анапластический рак	Отсутствует	Изолированно, кластеры	Крупные, полиморфные, веретенообразные, атипичные, крупные ядрышки, фигуры митоза, многоядерность	Плеоморфность	Некротические изменения Клетки воспаления

Примечание. ФР – фолликулярный рак.

**Таблица 5. Дифференциальная иммуноцитохимическая диагностика опухолей ЩЖ**  
Table 5. Differential immunocytochemical diagnosis of thyroid neoplasms

Маркеры/частота обнаружения в опухолях	ПР, %	ФР, %	МР, %	Фолликулярная аденома, %
ТГ	94	95–98	–	94
Тиреопероксидаза	–	–	–	98–100
НВМЕ-1	97–100	84–100	–	11–30
Галектин-3	43–97	95	–	11
СК19	80–100	50–94	–	5–71,4
Мутантный p53	20–70	20–50	10–12	–
CD 44v6	80–100	98–100	Не изучен	0–50
Виментин	100	100	60	90
CD 57	100	100	58	25
TTF-1	95	100	90	95
Топоизомераза II	90–98	90–95	Не изучен	
Кальцитонин	–	–	80–95	
Хромогранин А	–	–	80–100	–
Синаптофизин	–	–	60–90	–

### Жидкостная цитология

Технология приготовления цитологических препаратов из жидкой клеточной суспензии. Позволяет проводить диагностические исследования эксфолиативного и эндоскопического материала, пунктатов, кистозных образований и выпотов. При этом из одного препарата можно проводить разные исследования: цитологические, иммуноцитохимические, генетические, что избавляет пациента от повторных инвазивных диагностических процедур.

В настоящее время усовершенствовались аппараты для пробоподготовки клеточного материала. Последнее поколение приборов обладает высокой производительностью и уникальной технологией бесконтактного переноса материала на стекло, которая препятствует наложению клеток друг на друга и образованию пустых участков в препарате.

С 1996 г. метод предложен и позже стандартизирован для гинекологических исследований. В настоящее время является «золотым стандартом» исследований мазков шейки матки на онкоцитологию (с окраской по методу Папаниколау, PAP-test) [17].

После успешного внедрения гинекологических протоколов в рутинную клиническую практику (в том числе в скрининговые программы) в США, Европе и в ряде лечебных учреждений в России метод жидкостной цитологии стал получать еще большее распространение и начал экстраполироваться для негинекологических исследований, в том числе ЩЖ, молочной железы и других органов. Однако в отличие от гинекологической практики жидкостная цитология для негинекологических протоколов требует накопления материала и стандартизации методики, что требует большого числа исследований и собственного опыта конкретной лаборатории.

Вместе с тем метод приготовления монослойных препаратов имеет принципиальное значение для разработки и внедрения в клиническую практику иммуноцитохимических и молекулярно-генетических исследований.

### Имуноцитохимическое исследование

Целью исследования является дифференциальная диагностика при эктопии различных органов и метастатических поражениях (верификация первичного очага, установление гистогенеза формы злокачественного поражения), а в перспективе – дифференциальная диагностика злокачественных и доброкачественных изменений.

Предлагается несколько молекулярных маркеров, в числе которых ТГ, тиреопероксидаза, НВМЕ-1, галектин-3, цитокератины: СК19, P53, кальцитонин и другие, комби-

**Таблица 6. Генетические мутации и транслокации при опухолях ЩЖ**  
Table 6. Genetic mutations and translocations in thyroid neoplasms

Мутации генов				Транслокации
<b>KRAS</b> G12 R G12V G13D G12D G12A G12C G12 S	<b>HRAS</b> Q61L Q61R Q12	<b>NRAS</b> Q61R Q61K Q61L	<b>BRAF</b> V600E TERT	RET/PTC1 RET/PTC3 PAX8/PPARY

нация которых сможет повысить точность диагностики и дооперационных исследований [18, 19]. Перспективные панели иммуноморфологических маркеров представлены в табл. 5.

### Молекулярно-генетическое исследование

Целью данных исследований являются проведение дифференциальной диагностики различных опухолей и оценка прогностических рисков. Несмотря на то что до сих пор нет абсолютно специфического генетического маркера для высокодифференцированного ПР и ФР, одновременное исследование комбинации определенных генетических мутаций может также повысить ценность рутинных пред- и послеоперационных исследований до 80–90%.

Наиболее изученной ранее являлась мутация RET-онкогена, ассоциированная с МРЩЖ в составе синдрома множественных эндокринных неоплазий 2-го типа. Прорыв в генетической диагностике ПРЩЖ произошел в 2005 г. после открытия мутации гена BRAF, который ранее был обнаружен в меланоме и раке толстого кишечника. Точечная мутация BRAF (V600E) встречается примерно в 45% случаев ПРЩЖ (по различным данным варьирует от 27 до 87%). Обычно встречается при классическом варианте и варианте из высоких клеток, нехарактерна для ФР и фолликулярного варианта ПР и также не обнаружена при доброкачественных поражениях ЩЖ. Вероятно, данная мутация может быть ассоциирована с агрессивностью опухоли и худшим прогнозом.

К 2014 г. и фактически по настоящее время помимо BRAF известно более чем о 10 генных мутациях семейств протоонкогенов RAS (HRAS, KRAS, NRAS), более характерных для ФР, и генных перестройках RET, PTC, PAX8/PPRY в различных вариантах РЩЖ, включая и высокодифференцированные и низкодифференцированные

Генетические мутации/транслокации	ПР, %	ФР, %	Фолликулярная аденома, %
BRAF	45	0	0
RAS	10–15	45	20–40
RET	0	0	0
RET/PTC	20	0	0
PAX8/PPAR $\gamma$	0	35	0

формы. Часть из указанных мутаций пока отражена только в экспериментальных и поисковых работах, но ряд онкомаркеров уже предлагается для исследований в рутинной клинической практике (табл. 6, 7) [20].

Согласно последним рекомендациям Американской тиреоидологической ассоциации по узловому зобу (2015 г.) и пересмотру системы классификации цитопатологии ЩЖ Бетесда (2017 г.) генетическое исследование должно входить в стандарт диагностики при получении таких результатов цитологического заключения, как атипия неопределенного знания, фолликулярное образование и образование, подозрительное на злокачественное (в соответствии с критериями классификационной системы Бетесда III, IV, V диагностические категории).

Также в этом направлении следует вести дальнейшие научные поиски.

#### Флуоресцентная гибридизация *in situ*

Цитогенетический метод, который применяют для детекции и определения положения специфической последовательности ДНК на метафазных хромосомах или в интерфазных ядрах *in situ*.

В основе методов флуоресцентной (FISH) гибридизации *in situ* лежит гибридизация между ДНК-зондом (нуклеотидная последовательность определенного размера, несущая флуоресцентную или цветную хромогенную метку) и комплементарным ему участком ДНК исследуемого образца. Методы позволяют определить число, размер и локализацию фрагментов ДНК и РНК в цитологических препаратах.

Метод FISH, безусловно, широко используется в медицине для диагностики наследственных патологий, в пренатальной, пренатальной и постнатальной генетической диагностике, диагностике ряда вирусных и инфекционных заболеваний, является основой диагностики многих гематологических заболеваний и лимфопролиферативных патологий. Но в рамках нашей лаборатории метод будет иметь принципиальное значение для диагностики онкологических заболеваний.

Хромосом-специфичные и ген-специфичные зонды предоставляют возможность:

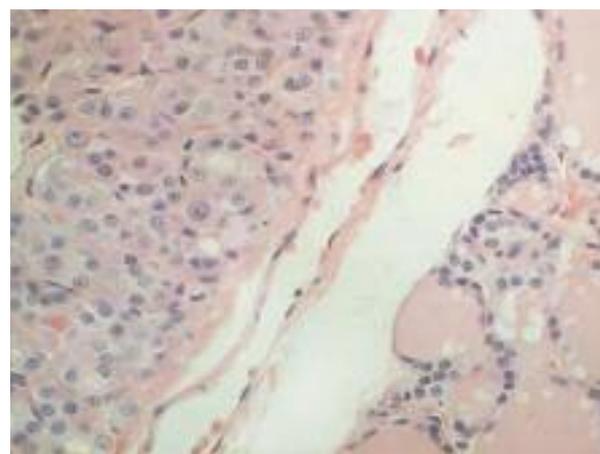
- выявить анеуплоидию;
- установить диагностически и прогностически значимые хромосомные aberrации при различных патологических состояниях;
- провести дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных опухолей;
- прогнозировать действие некоторых лекарственных препаратов.

Так, метод FISH рекомендуется в качестве стандарта для исследования рака молочной железы наряду с иммуногистохимическим исследованием, особенно при неинформативном или недостаточно информативном результате последнего.

Метод перспективен в плане такой же дифференциальной диагностики и прогноза при РЩЖ и также при опухолях других локализаций.

Рис. 9. Фолликулярная аденома.

Fig. 9. Follicular adenoma.



### Глава III

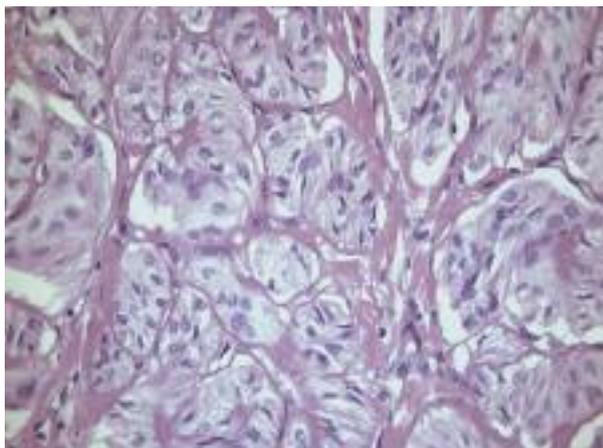
#### Гистологическая диагностика опухолей щитовидной железы

##### 3.1. Диагностика доброкачественных эпителиальных опухолей

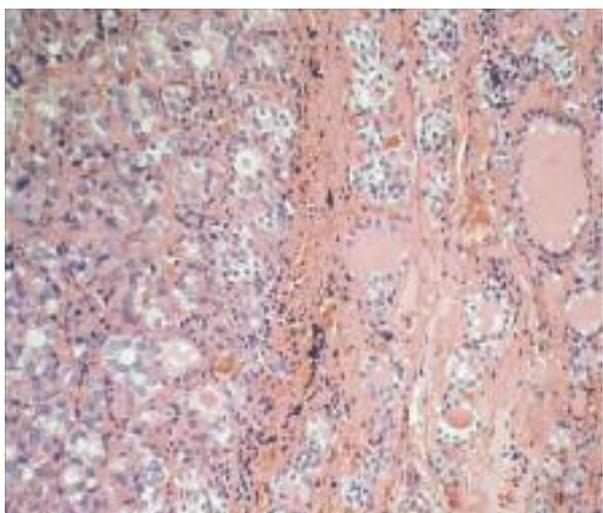
К доброкачественным эпителиальным опухолям в соответствии с Международной классификацией ВОЗ 2017 г. относится фолликулярная аденома, имеющая фолликулярно-клеточное происхождение. Строение аденом варьируемо, они представлены солидными, трабекулярными, микро-, нормо- и макрофолликулярными структурами. В зависимости от преобладающего типа строения фолликулярные аденомы подразделяются на солидно-трабекулярные (эмбриональные), микрофолликулярные (фетальные), нормофолликулярные и макрофолликулярные. Солидно-трабекулярные аденомы достаточно клеточные и содержат минимальное количество коллоида. Микрофолликулярные аденомы (рис. 9) состоят из мелких фолликулов одинакового размера, с небольшим количеством коллоида в просвете фолликулов. В нормофолликулярных аденомах размеры фолликулов соизмеримы с размерами фолликулов в окружающей ткани ЩЖ. В макрофолликулярных аденомах преобладают крупные фолликулы, содержащие большое количество коллоида. В фолликулярных аденомах иногда могут встречаться папиллярные и инсулярные структуры. Строма фолликулярных аденом чаще скудная, реже – с выраженным отеком, очагами фиброза и гиалиноза. Фиброзная капсула, как правило, тонкая. Значительное утолщение капсулы должно настораживать в отношении малигнизации.

Выделяют несколько более редких вариантов фолликулярных аденом: онкоцитарная (аденома из клеток Гюртля), токсическая («горячая») аденома, фолликулярная аденома с папиллярной гиперплазией, липоаденома (аденолипома), фолликулярная аденома с перстневидными клетками, светлоклеточная фолликулярная аденома, фолликулярная аденома с уродливыми ядрами, веретенчатая

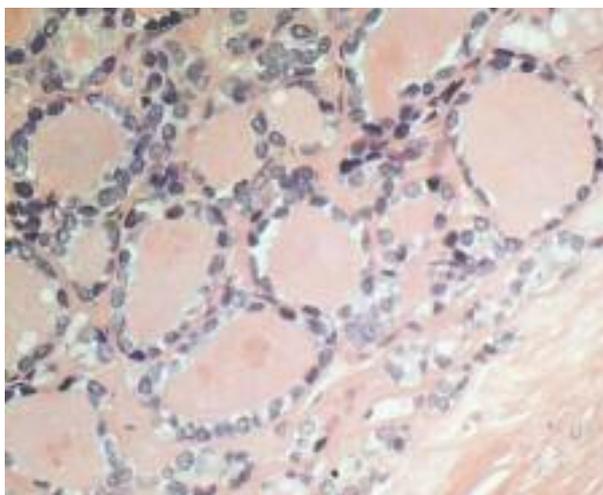
**Рис. 10. Гиалинизирующая трабекулярная опухоль.**  
Fig. 10. Hyalinizing trabecular tumor.



**Рис. 11. Фолликулярная опухоль неясного злокачественного потенциала.**  
Fig. 11. Follicular tumor of uncertain malignant potential.



**Рис. 12. Высокодифференцированная опухоль неясного злокачественного потенциала.**  
Fig. 12. Well differentiated neoplasm of uncertain malignant potential.



фолликулярная аденома, черная фолликулярная аденома (наблюдается у пациентов, получавших лечение миноциклином).

### 3.2. Опухоли фолликулярно-клеточного происхождения неопределенного или низкого злокачественного потенциала

Гиалинизирующая трабекулярная опухоль – редкая опухоль фолликулярно-клеточной природы с трабекулярным строением и выраженным интраклеточным гиалинозом. Опухоль развивается у молодых лиц (как правило, до 30-летнего возраста), чаще женского пола. Гиалинизирующая трабекулярная опухоль обычно возникает на фоне хронического тиреоидита, иногда встречается вместе с ПР, многоузловым зобом. В последнем издании Международной гистологической классификации она отнесена к пограничным или опухолям неопределенного злокачественного потенциала. Большинство авторов считают ее доброкачественной или опухолью с низким злокачественным потенциалом, тогда как другие рассматривают ее как один из вариантов ПР. Гистологическое исследование выявляет однотипное трабекулярно-альвеолярное строение опухоли. Она состоит из клеток среднего и крупного размера с мелкогранулярной, ацидофильной, амфифильной или светлой цитоплазмой. Не менее важной особенностью морфологии опухоли является наличие веретенноклеточного эозинофильного вещества (гиалина), характеризующегося позитивной ШИК-реакцией. Опухолевые клетки полигональные или вытянутые, ядра с узуррами, псевдоинклюзиями и мелкими ядрышками (похожи на клетки ПР), митозы редки (рис. 10). Опухолевые трабекулы окружены нежной фиброваскулярной стромой. Окраска на амилоид отрицательная. Коллоид или густой, или отсутствует. Клетки в разной степени экспрессируют ТГ, но негативны в реакциях с АТ к кальцитонину и хромогранину А. Характерна мембранная экспрессия М1В-1 (Ki-67).

Некоторые инкапсулированные опухоли фолликулярного строения вызывают затруднения у патологов в оценке злокачественного потенциала в связи с фокальностью изменений ядер опухолевых клеток, характерных для ПР, или недостаточной очевидностью инвазивного роста в собственную капсулу.

В последней Международной гистологической классификации опухолей щитовидной железы ВОЗ 2017 г. выделена категория опухолей неясного злокачественного потенциала, в которую включены:

- **Фолликулярная опухоль неясного злокачественного потенциала** – инкапсулированная или хорошо отграниченная опухоль, состоящая из высокодифференцированных фолликулярных клеток с отсутствием изменений ядер, характерных для ПР, но с сомнительными признаками капсулярной инвазии (рис. 11).
- **Высокодифференцированная опухоль неясного злокачественного потенциала** – инкапсулированная или хорошо отграниченная опухоль, состоящая из высокодифференцированных фолликулярных клеток с разной степенью выраженности изменений ядер опухолевых клеток, характерных для ПР, но с сомнительной капсулярной или сосудистой инвазией (рис. 12).

Кроме категории опухолей неясного злокачественного потенциала выделена еще одна категория пограничных опухолей, названная NIFTP.

Для установления диагноза NIFTP необходимы:

- 1) четкая капсула опухоли или четкая граница с неизменной тканью ЩЖ;
- 2) отсутствие инвазивного роста опухоли;
- 3) фолликулярный тип роста опухоли (не допускается более 1% папиллярных структур, псаммомные тельца должны отсутствовать);

4) ядерные признаки папиллярной карциномы (рис. 13). К ядерным признакам папиллярной карциномы относятся:

- 1) изменение размера и формы: укрупнение, напластование, тесное расположение, вытянутая форма;
- 2) изменение контуров ядерной мембраны: неправильные контуры, появление ядерных борозд и складок, псевдвключений;
- 3) изменение характеристики ядерного хроматина: просветление с маргинацией и приобретение ядрами стекловидности.

Для опухолей категории NIFTP должны быть представлены по крайней мере 2 из 3 указанных групп признаков. Критериями исключения диагноза NIFTP служат: наличие более чем 30% компонента опухоли солидного, трабекулярного или инсулярного строения, высокая митотическая активность (более 3 фигур митоза на 10 полей зрения при большом увеличении микроскопа), наличие очагов некроза опухоли.

### 3.3. Папиллярная карцинома, гистологические особенности различных вариантов

Самой частой злокачественной опухолью является ПР, составляющий 65–80% всех злокачественных новообразований ЩЖ. ПР – фолликулярно-клеточная опухоль с наличием папиллярных структур и характерными ядерными изменениями: увеличением, овальной или удлинённой формой, тесным расположением ядер, «наслаиванием» их друг на друга, неровными контурами, бледной окраской хроматина, наличием ядерных борозд и внутриядерных инвагинаций цитоплазмы (псевдвключений). Ядра светлые или имеют вид «притертых стекол». Типичные папиллярные структуры часто сочетаются с фолликулами разного размера, солидными и трабекулярными участками. Встречаются псаммомные тельца, отмечается фиброз как самой опухоли, так и перифокальный фиброз, лимфоцитарная инфильтрация. В Международной гистологической классификации опухолей щитовидной железы 2017 г. наряду с обычным (рис. 14) выделены следующие варианты ПР: фолликулярный, инкапсулированный, папиллярная микрокарцинома, столбчатоклеточный и онкоцитарный.

Классический вариант ПР имеет сосочковое или смешанное строение (сочетание с фолликулярным, трабекулярным и солидным компонентами). Сосочковые структуры, в части случаев выполняющие просвет кистозной полости, имеют соединительнотканную основу, выстланы опухолевыми клетками с особенностями ядер, отмеченными выше. Цитоплазма опухолевых клеток, как правило, амфотильная или слабозозинофильная. ПР следует дифференцировать от папиллярной гиперплазии в узловых зобах и фолликулярных аденомах, а также с интрафолликулярными псевдососочками при диффузной гиперплазии ЩЖ. Дифференциальный диагноз в вышеперечисленных случаях основывается на отсутствии ядерных изменений, характерных для ПР. Иммуногистохимически клетки классического ПР экспрессируют ТГ, но характер экспрессии может отличаться в разных участках опухоли.

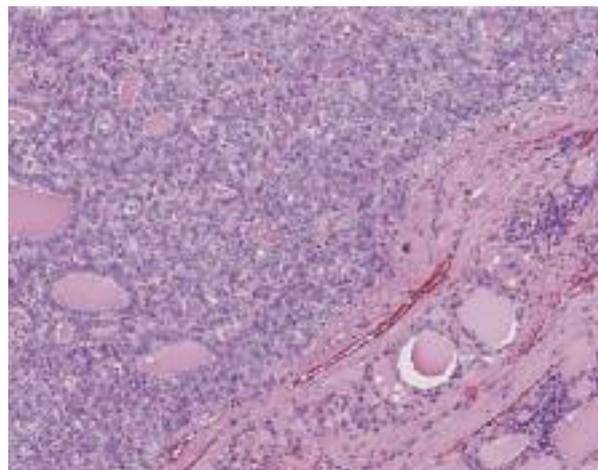
Фолликулярный вариант ПР отличается исключительно или преимущественно фолликулярное строение опухоли без формирования сосочковых структур, однако ядра опухолевых клеток обладают типичными для ПР изменениями; опухоль может иметь собственную капсулу, в таком случае ее классифицируют как инкапсулированный фолликулярный вариант (рис. 15).

Фолликулярные структуры фолликулярного варианта ПР могут иметь удлиненную форму; коллоид в просвете фолликулярных структур часто более эозинофильный, плотный.

Инкапсулированный вариант ПР имеет все характеристики, типичные для классического ПР, но окружен собст-

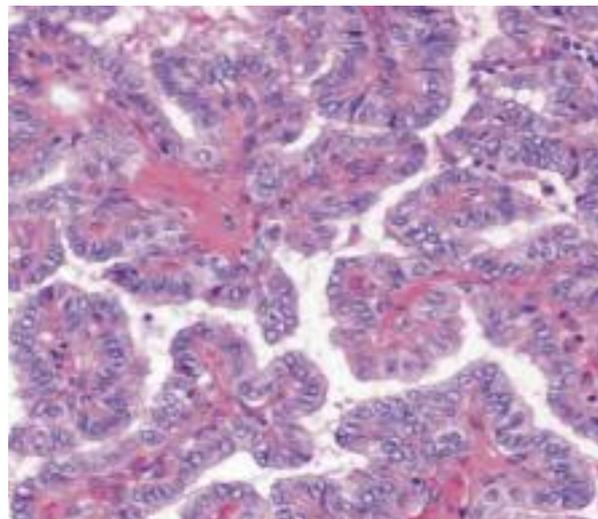
**Рис. 13. Неинвазивная фолликулярная опухоль с ядрами папиллярного типа.**

Fig. 13. Noninvasive follicular neoplasm with papillary-like nuclei.



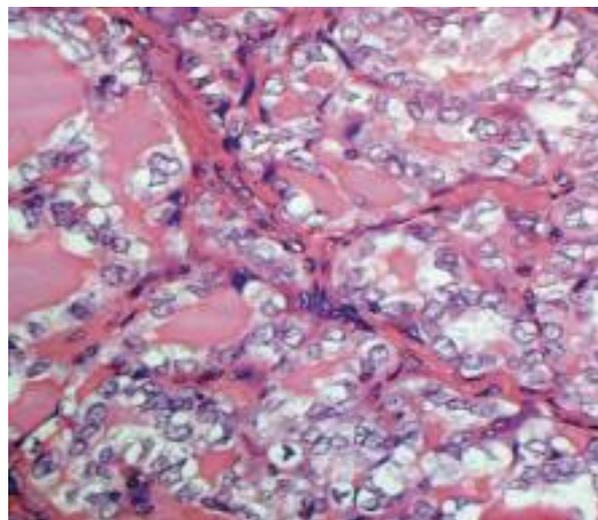
**Рис. 14. Обычный (классический) вариант ПР.**

Fig. 14. Ordinary (classic) variant of PC.

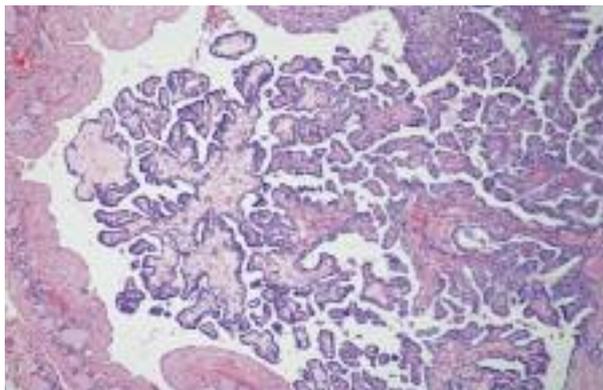


**Рис. 15. Фолликулярный вариант ПР.**

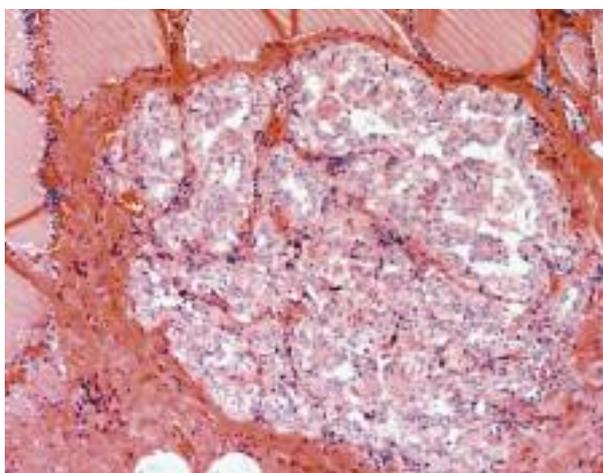
Fig. 15. Follicular variant of PC.



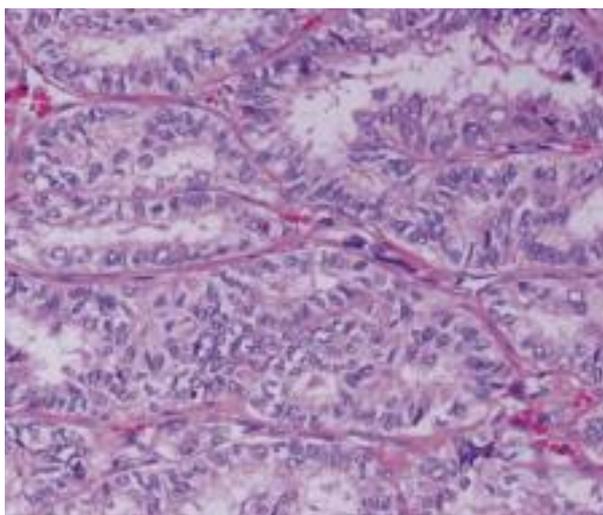
**Рис. 16. Инкапсулированный вариант ПР.**  
Fig. 16. Encapsulated variant of PC.



**Рис. 17. Папиллярная микрокарцинома.**  
Fig. 17. Papillary microcarcinoma.

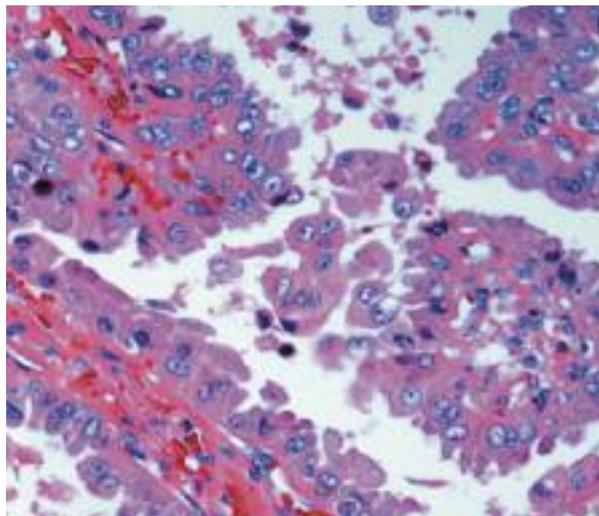


**Рис. 18. ПР, столбчатоклеточный вариант.**  
Fig. 18. PC, columnar cell variant.



венной фиброзной капсулой, которая может быть интактной или с очагами опухолевой инфильтрации. Инкапсулированный вариант составляет до 10% случаев ПР и отличается хорошим прогнозом. Метастазы в регионарных лимфатических узлах могут встречаться, но гематогенная диссеминация наблюдается исключительно редко (рис. 16).

**Рис. 19. ПР, онкоцитарный вариант.**  
Fig. 19. PC, oncocyctic variant.



Папиллярная микрокарцинома – это случайно обнаруженная карцинома ЩЖ размером до 1 см в диаметре (рис. 17). На валовом аутопсийном материале ее находят более чем в 1/3 аутопсий и примерно в 20% тиреоидэктомий, произведенных по поводу другой патологии. Микрокарцинома часто локализуется субкапсулярно, обычно неинкапсулирована (но бывает и в капсуле), склерозирована. Наименьшие опухоли (менее 1 мм) чаще имеют фолликулярное строение, в них нет стромального склероза, тогда как микрокарциномы сосочкового строения большего размера (около 2 мм) обычно имеют десмопластическую строму.

Вариант ПР из столбчатых клеток (рис. 18) – редкий вариант опухоли, отличающийся наличием цитоплазматических вакуолей, расположенных над и под ядрами опухолевых клеток, что отдаленно напоминает эндометрий ранней фазы секреции. Преобладают гиперхромные ядра. Крупные светлые ядра, характерные для ПР, встречаются лишь на ограниченных участках опухоли. В опухолях данного типа могут в различных пропорциях сочетаться папиллярный, фолликулярный, трабекулярный и солидные структурные компоненты. Участки фолликулярного строения представлены фолликулами удлинненной формы, не содержащими коллоида, напоминающими тубулярные железы, и могут быть приняты за метастатическую аденокарциному. Опухоль часто демонстрирует экстратиреоидную диссеминацию и имеет более агрессивное течение по сравнению с обычным ПР, хотя и описаны единичные наблюдения инкапсулированного рака из столбчатых клеток.

Онкоцитарный вариант ПР (рис. 19) может иметь фолликулярное и сосочковое строение, иногда с интенсивной лимфоцитарной инфильтрацией стромы сосочковых структур. Цитоплазма опухолевых клеток зернистая, эозинофильная, часто значительно увеличена в объеме. Выделяют онкоцитарные опухоли из крупных полигональных клеток с эозинофильной зернистостью цитоплазмы и мелких мономорфных клеток с менее выраженной эозинофилией и зернистостью цитоплазмы.

#### 3.4. Диагностика фолликулярного рака

ФР составляет 5–15% всех злокачественных новообразований ЩЖ. ФР – это злокачественная эпителиальная опухоль, развивающаяся из клеток фолликулярного эпителия, лишенная ядерных изменений, характерных для ПР. Обычно это инкапсулированная опухоль солидного и микрофолликулярного строения размером более 1 см в диаметре (рис. 20). Размер опухоли более 4 см и наличие

утолщенной собственной фиброзной капсулы должны настораживать в отношении злокачественности, поэтому для гистологического исследования следует брать максимальное количество фрагментов ткани периферических отделов опухоли, содержащих капсулу. Инвазивный рост (сосудистая и капсулярная инвазия) опухоли служит единственным надежным критерием злокачественности. В зависимости от распространенности инвазивного роста различают минимально инвазивный ФР, инкапсулированный ФР с сосудистой инвазией (рис. 21) и ФР с распространенным инвазивным ростом. Онкоцитарные опухоли фолликулярно-клеточного происхождения помещены в Международной классификации в отдельную категорию Гюртле-клеточных новообразований.

### 3.5. Гюртле-клеточные опухоли

Гюртле-клеточные (онкоцитарные) опухоли состоят из крупных клеток с зернистой цитоплазмой и характеризуются обилием митохондрий при электронно-микроскопическом исследовании. Неинвазивные опухоли классифицируются как Гюртле-клеточные аденомы, а опухоли с капсулярной и/или сосудистой инвазией обозначают как Гюртле-клеточные карциномы.

### 3.6. Низкодифференцированные карциномы

Низкодифференцированный рак – это новообразование, развивающееся из фолликулярного эпителия, но характеризующееся ограниченными признаками структурной и функциональной дифференцировки. Опухоли этой группы занимают промежуточное положение между дифференцированным (папиллярным и фолликулярным) и недифференцированным (анапластическим) раком. Встречается относительно редко, не чаще чем в 4% всех злокачественных опухолей ЩЖ. Часто образует сателлитные узлы, иногда дает экстраклеточную инвазию, может метастазировать в кости и печень. Большинство опухолей к моменту установления диагноза имеет размер более 3 см в диаметре. Для гистологической диагностики низкодифференцированного рака создан алгоритм, основанный на критериях, разработанных в Турине, Италия, в 2007 г. Вкратце алгоритм заключается в том, что опухоли должны иметь солидное, трабекулярное или инсулярное строение, изменения ядер опухолевых клеток, характерные для ПР, должны отсутствовать, но необходим по крайней мере 1 или более критериев, таких как наличие конволютных ядер, очагов некроза и фигур митоза не менее 3 на 10 полей зрения при большом увеличении микроскопа (рис. 22).

### 3.7. Анапластический (недифференцированный) рак

Анапластический рак – высокозлокачественная опухоль, гистологически полностью представленная недифференцированными клетками, в которых только иммуногистохимически и на ультраструктурном уровне можно выявить признаки эпителиальной дифференцировки. Обычно развивается в пожилом и старческом возрасте, только 25% пациентов моложе 60 лет к моменту установления диагноза. Смертность превышает 90%, средняя продолжительность жизни составляет 6 мес. При гистологическом исследовании опухолей в большинстве случаев выявляются признаки предсуществующей дифференцированной или слабодифференцированной карциномы. Анапластический рак состоит из веретенообразных, плеоморфных, гигантских и эпителиоподобных клеток, количество которых варьирует. Около 20% случаев анапластического рака имеют отчетливо эпителиальные, иногда плоскоклеточные участки опухолевого роста. Фигуры митоза часты, имеются обширные очаги коагуляционного некроза с неровными краями и палисадообразным расположением опухолевых клеток по периферии, распространенная сосудистая инвазия с облитерацией просвета сосу-

Рис. 20. ФР, типичная грибовидная капсулярная инвазия минимально-инвазивного варианта.

Fig. 20. FC, typical mushroom-shape capsular invasion of a minimally invasive variant.

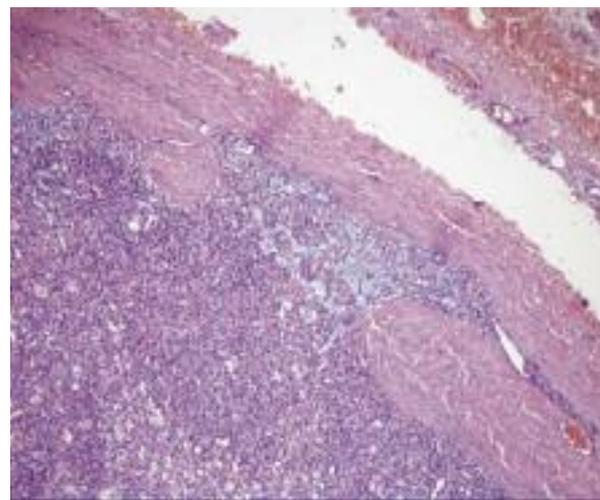


Рис. 21. ФР, инкапсулированный с сосудистой инвазией.

Fig. 21. FC encapsulated with vascular invasion.

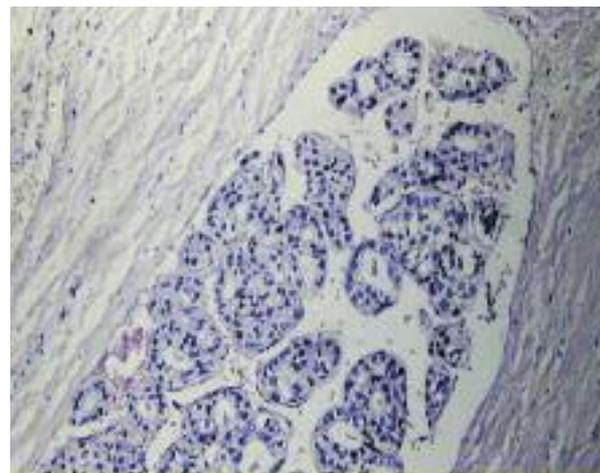
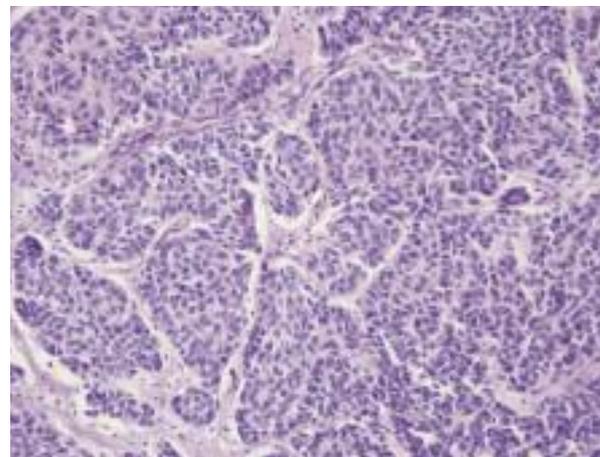


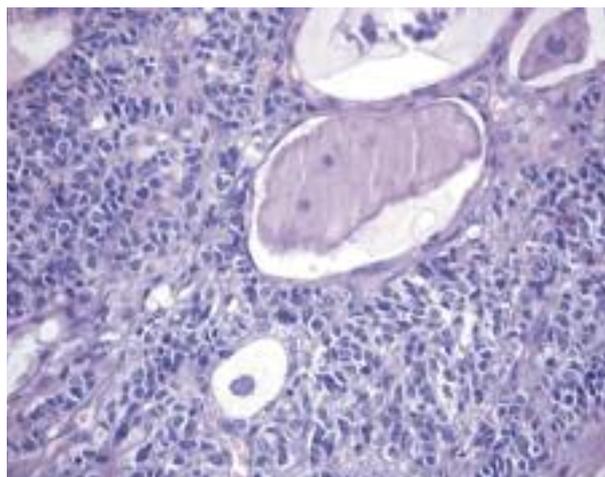
Рис. 22. Низкодифференцированный рак, инсулярный тип роста.

Fig. 22. Poorly differentiated carcinoma, insular type of growth.



дов. Встречаются клетки типа остеокластов. Опухоли веретеноклеточного строения имеют саркоматозный вид. Если клетки формируют пучки, опухоль напоминает фибро-

**Рис. 23. Медуллярный рак.**  
Fig. 23. Medullary carcinoma.



или лейомиосаркому, если вихреобразные (крупноуаровые) структуры – злокачественную фиброзную гистиоцитому. Недавно описаны еще 2 варианта – малоклеточный и лимфоэпителиомоподобный. Малоклеточный анапластический рак характеризуется пролиферацией редко расположенных умеренно атипичных веретенообразных клеток, окруженных грубоволокнистой фиброзной стромой, что симулирует тиреоидит Риделя. Лимфоэпителиомоподобный вариант напоминает носоглоточный рак, он развивается или на базе предсуществующих более дифференцированных карцином, или *de novo*.

### 3.8. Медуллярная карцинома и ее гистологические варианты

МР развивается из С-клеток ЩЖ. Типичной локализацией этого рака является средняя треть доли ЩЖ, где в норме больше всего С-клеток. Отсутствие С-клеток в перешейке ЩЖ является причиной отсутствия случаев МР перешейка. Иногда за первичные МР перешейка ошибочно принимают очаги метастатического поражения. МР составляет 5–10% всех злокачественных опухолей ЩЖ, из них 25% случаев приходится на врожденные, часто множественные опухоли, обусловленные мутацией RET-протоонкогена (синдромы множественной эндокринной неоплазии 2А и 2В, и семейный МР с аутосомальной доминантой). Опухоли, выявляемые у пациентов с множественной эндокринной неоплазией 2В, проявляются в младенчестве и раннем детском возрасте, тогда как опухоли, ассоциированные с множественной эндокринной неоплазией 2А, – у подростков и молодых взрослых. Спорадические случаи МР чаще манифестируются в 5-м десятилетии жизни. Гистологические варианты МР многообразны (рис. 23): солидные пласты, гнезда, трабекулы из полигональных, округлых или веретенообразных клеток, иммунореактивные к кальцитонину, разделенные варьирующим количеством фиброваскулярной стромы, что придает опухоли дольчатый (органOIDный) вид и напоминает карциноид. Ядра клеток обычно круглые, овальные, цитоплазма гранулярная, эозинофильная или амфотильная. В строме МР определяются депозиты амилоида, часто – массивные, положительно окрашивающиеся Конго красным. Достаточно часто встречается диффузный тип роста. Очаги некроза и кровоизлияния развиваются преимущественно в крупных опухолях. МР обычно быстро инфильтрирует окружающую тиреоидную ткань, как бы встраиваясь между нормальными фолликулами. Часто отмечается инвазия лимфатических сосудов. Дополнительно выделены редкие гистологические варианты МР: папиллярный или псевдо-

папиллярный (характеризуется наличием истинных сопочков или псевдосопочков искусственной природы); железистый (тубулярный или фолликулярный); гигантоклеточный, веретеноклеточный, мелкоклеточный и нейробластоподобный, парагангиоомоподобный, онкоцитарноклеточный; светлоклеточный; ангиосаркомоподобный, плоскоклеточный, меланинпродуцирующий, амфокринный. Медуллярные карциномы могут быть случайной находкой в ткани ЩЖ, удаленной по иному поводу, не связанному с наличием злокачественной опухоли. Иногда медуллярные карциномы могут быть инкапсулированными и симулировать фолликулярное новообразование ЩЖ. Смешанный медуллярно-фолликулярный рак выделен в отдельную классификационную категорию. Он отличается двойной дифференцировкой опухолевых клеток, как структурной, так и функциональной. Двойная функциональная дифференцировка опухолевых клеток может быть подтверждена иммуногистохимическим методом и гибридизацией *in situ* с зондами к матричной РНК к кальцитонину и ТГ.

В одной и той же доле (или в противоположных долях) ЩЖ могут сосуществовать МР и ПР. Комбинированные опухоли отличаются от смешанных тем, что в комбинированных опухолях одни опухолевые клетки продуцируют ТГ, но не продуцируют кальцитонин, а другие продуцируют кальцитонин, но не продуцируют ТГ.

### 3.9. Мукоэпидермоидный рак и склерозирующая мукоэпидермоидная карцинома с эозинофилией

Мукоэпидермоидный рак – это злокачественная эпителиальная опухоль, характеризующаяся комбинацией эпидермоидных и муцинпродуцирующих опухолевых клеток. Это редкая опухоль, встречается у лиц широкого возрастного интервала с двукратным преобладанием у лиц женского пола. Мукоэпидермоидный рак состоит из полей опухоли солидного строения или крупных сетей клеток с эпидермоидными и муцинозными клетками. Эпидермоидный компонент может содержать роговые жемчужины, а может и не формировать кератинсодержащих депозитов. Муцинозный компонент представлен кубическими муцинозными клетками, выстилающими протоки или железистоподобные просветы. Муцинпродуцирующие клетки могут содержать в цитоплазме капли гиалиновых телец, которые при окраске на гликозамингликаны (ШИК-реакция) могут напоминать капли коллоида. Могут определяться внеклеточный муцин и кистозные полости, заполненные муцинозным веществом, а также участки кератина, иногда встречаются псаммомные тельца. Около 50% мукоэпидермоидных карцином ассоциированы с ПР (обычным, фолликулярным вариантом или вариантом из высоких клеток). Некоторые из мукоэпидермоидных карцином могут трансформироваться в анапластические карциномы.

Склерозирующий мукоэпидермоидный РЩЖ с эозинофилией – крайне редкая опухоль, имеющая признаки плоскоклеточной и слизистой дифференцировок, выраженный фиброз стромы с воспалительным инфильтратом с высоким содержанием эозинофильных лейкоцитов. Окружающая ткань ЩЖ часто имеет морфологические признаки хронического лимфоцитарного тиреоидита Хашимото.

### 3.10. Муцинозная карцинома

Муцинозная карцинома ЩЖ – крайне редкая злокачественная эпителиальная опухоль, насчитывающая только 9 опубликованных случаев в англоязычной литературе. Муцинозная карцинома характеризуется обилием озер слизи вокруг трабекулярных структур и гроздьев опухолевых клеток с крупными ядрами и заметными ядрышками. Гистология муцинозной карциномы ЩЖ идентична аналогичным опухолям других локализаций.

### 3.11. Веретеночлещная эпителиальная опухоль с тимикопоподобной дифференцировкой

Чрезвычайно редкими злокачественными эпителиальными опухолями ЩЖ являются веретеночлещная эпителиальная опухоль с тимикопоподобной дифференцировкой и интратиреоидная тимическая карцинома. В соответствии с классификацией авторов (J. Chan и J. Rosai, 1991) [21], предположивших развитие этих опухолей из эктопированной ткани тимуса или дериватов глоточных карманов, SETTLE (Spindle Epithelial Tumor with Thymus-Like Elements) и CASTLE (Carcinoma Showing Thymus-Like Elements) являются представителями злокачественных опухолей в спектре новообразований, которые начинаются с доброкачественной эктопической гамартоматозной тимомы и эктопической тимомы шеи, чаще имеющей доброкачественное течение. В отличие от МРЩЖ опухолевые клетки SETTLE и CASTLE не экспрессируют кальцитонин, в строме не определяются депозиты амилоида. SETTLE следует дифференцировать с анапластическим раком, синовиальной саркомой и злокачественной тератомой. В англоязычной литературе представлены описания 20 случаев SETTLE, выявленных в основном у детей, подростков и молодых взрослых. Очевидно, что отдельные случаи описаны раньше, но под другими названиями: «веретеночлещная опухоль ЩЖ с муцинозными кистами» (H. Nagach и соавт., 1985), «злокачественная опухоль ЩЖ, развившаяся из тератомы» (L. Levey, 1976), «злокачественная тератома ЩЖ» (T. Mugaо, 1979). Обычно опухоль имеет двухфазный характер, заключающийся в сочетании веретенообразных опухолевых клеток с тубулопапиллярными структурами и кистозными полостями. Преимущественно монофазный вариант, состоящий из веретенообразных клеток, может вызывать трудности в проведении дифференциальной диагностики SETTLE и монофазной синовиальной саркомы. Иммуногистохимические исследования показали отрицательную реакцию опухолевых клеток с АТ к ТГ, кальцитонину и CD20, но позитивную реакцию с АТ к цитокератинам широкого спектра. Результаты иммуногистохимических исследований опухоли позволяют предполагать скорее «тиреоидное», чем «тимическое» ее происхождение.

### 3.12. Интратиреоидная тимическая карцинома

Интратиреоидная тимическая карцинома – это злокачественная эпителиальная опухоль ЩЖ с признаками тимической эпителиальной дифференцировки. Опухоль является злокачественным аналогом эктопической тимомы ЩЖ. Синонимом интратиреоидной тимической карциномы является CASTLE. Она имеет солидное строение и представлена тяжами полиморфных опухолевых клеток среди прослоек фиброзной ткани без отложения амилоида. В строме отмечается небольшое количество лимфоцитов и плазматических клеток. Опухолевые клетки имеют широкую цитоплазму, крупные ядра с ядрышками. Иммуногистохимически можно установить позитивную реакцию опухолевых клеток к CD5, панцитокератину, а отдельных клеток – с АТ к эпителиальному мембранному антигену. Полагают, что CASTLE развивается из зачатков тимуса, в пользу чего могут свидетельствовать обнаружение в ЩЖ пациентов с CASTLE остатков эктопированного тимуса, а также результаты иммуногистохимического исследования с АТ к CD5, указывающие на общий иммунофенотип опухолевых клеток CASTLE и карцином тимуса.

### 3.13. Параганглиома и мезенхимальные/стромальные опухоли

Интратиреоидная параганглиома – это нейроэндокринная опухоль, развивающаяся из параганглиев, вероятно, из нижнего гортанного параганглия. Микроскопи-

чески интратиреоидная параганглиома сходна с парасимпатическими параганглиомами головы и шеи. Опухоли окружены тонкими фиброзными капсулами. Иногда присутствующие фолликулы ЩЖ оказываются вовлеченными в периферические участки параганглиом. Опухолевые клетки располагаются в виде сети или трабекулярных структур, хотя очагово обнаруживаются солидные структуры. Опухолевые клетки круглые, веретенообразные с умеренным количеством зернистой эозинофильной или амфотильной цитоплазмы. Ядра округлые или овоидной формы с мелкозернистым ядерным хроматином. Суспендоциты определяются по периферии опухолевых очагов. Дифференциальный диагноз проводят с МР, гиалинизирующей трабекулярной опухолью и метастазом нейроэндокринного рака. Клетки МР позитивно окрашиваются на цитокератины, кальцитонин, ТТФ-1. Гиалинизирующая трабекулярная опухоль позитивна в реакции с АТ к ТГ. Метастаз нейроэндокринного рака позитивен в реакциях на цитокератины. Клетки параганглиомы позитивны в реакции на хромогранин А, синнаптофизин, тогда как окрашивание на цитокератины, кальцитонин, ТТФ-1 негативно. Суспендоциты позитивны в реакциях на S100.

К другим мезенхимальным опухолям относятся опухоль оболочек периферических нервов, доброкачественные сосудистые опухоли, ангиосаркомы, опухоли, возникающие из гладких мышц, солитарная фиброзная опухоль.

### 3.14. Первичная лимфома щитовидной железы

Первичные лимфомы – это злокачественные неэпителиальные опухоли. Большая часть неходжкинских лимфом возникает при наличии тиреоидита. По своему происхождению подавляющее большинство лимфом имеет В-клеточное происхождение (крупноклеточные В-клеточные лимфомы). Реже отмечается плазмочитарная дифференцировка. Клетки Березовского–Штернберга при лимфогранулематозе, которые являются непременным диагностическим признаком опухолевого поражения, отличаются позитивной реакцией с АТ к CD30 и CD15 при отрицательной реакции к общему лейкоцитарному антигену.

### 3.15. Вторичные (метастатические) опухоли

Метастатические опухоли в ЩЖ наблюдаются у пациентов со злокачественными новообразованиями другой локализации (меланомы, карциномы легких, молочной железы, желудочно-кишечного тракта). Метастаз почечно-клеточного рака в ЩЖ представляет собой крупный солитарный узел, который может имитировать первичную опухоль. Для дифференциальной диагностики используют иммуногистохимическое исследование с АТ к ТГ (отрицательная реакция) и CD10 (положительная реакция). Клетки метастаза почечноклеточного рака иммунопозитивны также в реакциях с АТ к виментину и цитокератинам АЕ1/АЕ3. В ткань ЩЖ может прорасти плоскоклеточный рак гортани.

## Заключение

Лабораторная диагностика опухолей ЩЖ включает комплекс методов, которые позволяют не только подтвердить наличие узловых образований, но и сделать заключение о доброкачественности или злокачественности процесса. Следует отметить, что большим подспорьем морфологической и иммуноморфологической диагностики сложных случаев в последнее время выступают методы молекулярной биологии. Установленные молекулярно-генетические особенности позволяют с большей долей вероятности прогнозировать клиническое течение опухоли, определять критерии агрессивности клинического поведения новообразований, создавать новые решения для более адекватного и эффективного лечения (таргетная терапия).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

#### Литература/References

- WHO Classification of tumours of endocrine organs. 4th ed. Eds. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. Lyon: IARC, 2017.
- Elisei R, Bottici V, Luchetti F et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 163–8.
- Hahn JR, Lee MS, Min YK et al. Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid* 2001; 11: 73–80.
- Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Мельниченко Г.А. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению (много)узлового зоба у взрослых (2015 год). *Эндокринная хирургия*. 2016; 1 (10): 5–12. [Bel'tsevich D.G., Vanushko V.E., Mel'nichenko G.A et al. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi assotsiatsii endokrinologov po diagnostike i lecheniiu (mnogo)uzlovogo zoba u vzroslykh (2015 god). *Endokrinnaiia khirurgiia*. 2016; 1 (10): 5–12 (in Russian).]
- Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых. *Эндокринная хирургия*. 2017; 1 (11): 6–27. [Bel'tsevich D.G., Vanushko V.E., Rumiantsev P.O. et al. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu vysokodifferentsirovannogo raka shchitovidnoi zhelezy u vzroslykh. *Endokrinnaiia khirurgiia*. 2017; 1 (11): 6–27 (in Russian).]
- Elisei R, Romei C. Calcitonin estimation in patients with nodular goiter and its significance for early detection of MTC: european comments to the guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid Research* 2013; 6 (Suppl. 1): S2.
- Спенсер К.Э. Современные принципы оценки уровня тиреоглобулина при наблюдении пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы. *Thyroid International* 2003; 4: 1–16. [Spencer K.E. Sovremennye printsipy otsenki urovnia tireoglobulina pri nabludenii patsientov s vysokodifferentsirovannym rakom shchitovidnoi zhelezy. *Thyroid International*. 2003; 4: 1–16 (in Russian).]
- Bournaud C, Charrie A, Nozieres C et al. Thyroglobulin measurement in fine-needle aspirates of lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer: a simple definition of the threshold value, with emphasis on potential pitfalls of the method. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48 (8): 1171–7.
- Piaggio-Blanco RA, Paseyro P, Grosso OF. El citograma tiroideo; su interes clinic. *Arcg Drug Med* 1948; 32: 82–5.
- Семкина Г.В., Смирнова В.А., Абдулхабилова Ф.М., Ванушко В.Э. Роль тонкоигольной аспирационной биопсии в динамическом наблюдении пациентов с узловым зобом. *Клин. и эксперим. тиреойдология*. 2012; 8 (3): 30–43. [Semkina G.V., Smirnova V.A., Abdulkhabirova F.M., Vanushko V.E. Rol' tonkoigol'noi aspiratsionnoi biopsii v dinamicheskom nabludenii patsientov s uzlovym zobom. *Klin. i eksperim. tireoidologiya*. 2012; 8 (3): 30–43 (in Russian).]
- Ali ZS, Cibas ES. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology – Springer International Publishing AG, 2010.
- Sheffield BS, Masoudi H, Walker B, Wiseman SM. Preoperative diagnosis of thyroid nodules using the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a comprehensive review and meta-analysis. *Exp Rev Endo Metab* 2014; 9: 97–110.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 1: 1–147.
- Ali ZS, Cibas ES. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria, and Explanatory Springer International Publishing AG, 2018.
- Strickland KC, Howitt BE, Marqusee E et al. The impact of noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on rates of malignancy for fine-needle aspiration diagnostic categories. *Thyroid* 2015; 25 (9): 987–92.
- Faquin WC, Wong LQ, Afrogheh AH et al. Impact of reclassifying noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on the risk of malignancy in the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Cancer Cytopathol* 2016; 124: 181–7.
- Шабалова И.П., Касоян К.Т., Савостикова М.В. Жидкостная цитология в клинической практике. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2011; 12: 25–35. [Shabalova I.P., Kasoian K.T., Savostikova M.V. Zhidkostnaia tsitologiya v klinicheskoi praktike. *Klinicheskaiia laboratornaia diagnostika*. 2011; 12: 25–35 (in Russian).]
- Casey MB, Lohse CM, Lloyd RV. Distinction between papillary thyroid hyperplasia and papillary thyroid carcinoma by immunohistochemical staining for cytokeratin 19, galectin 3 and HBME 1. *Endocrine Pathol* 2003; 14: 55–60.
- Bryson PC, Shores CG, Hart C et al. Immunohistochemical distinction of follicular thyroid adenomas and follicular carcinomas. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg* 2008; 134 (6): 581–6.
- Alexander EK, Schorr M, Klopper J et al. Multicenter clinical experience with the Afirm gene expression classifier. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 119–25.
- Chan JKC, Rosai J. Tumors of the neck showing thymic or related branchial pouch differentiation: a unifying concept. *Human Pathol* 1991; 22: 349–3.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Абросимов Александр Юрьевич** – д-р мед. наук, проф., зав. отд. фундаментальной патоморфологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: nikitruskikh@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8284-9996>

**Абдулхабилова Фатима Магомедовна** – канд. мед. наук, зав. лаб. цитологии и цитогенетики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: a-fatima@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8580-2421>

**Никанкина Лариса Вячеславовна** – канд. мед. наук, зав. клинико-диагностической лаб. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: larisa.nikankina@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8303-3825>

**Трошина Екатерина Анатольевна** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. Центра по координации эндокринологической службы, рук. Координационного совета, рук. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

**Aleksandr Iu. Abrosimov** – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Endocrinology. E-mail: nikitruskikh@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8284-9996>

**Fatima M. Abdulkhabirova** – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Endocrinology. E-mail: a-fatima@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8580-2421>

**Larisa V. Nikankina** – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Endocrinology. E-mail: larisa.nikankina@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8303-3825>

**Ekaterina A. Troshina** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, National Medical Research Center for Endocrinology. E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2019

# Ожирение (необходимые лабораторные методы диагностики). Методические рекомендации для врачей первичного звена

Е.А. Трошина<sup>✉</sup>, К.А. Комшилова, Е.В. Ершова, Л.В. Никанкина, Н.М. Малышева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>✉</sup>troshina@inbox.ru

## Аннотация

Ожирение – это хроническое заболевание, связанное с нарастанием жировой массы в организме. Рост распространенности ожирения и развитие коморбидных ему заболеваний диктуют необходимость проведения тщательной диагностики, включающей сбор анамнеза, физикальное и лабораторно-инструментальные обследования.

**Ключевые слова:** индекс массы тела, избыточная масса тела, ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа.

**Для цитирования:** Трошина Е.А., Комшилова К.А., Ершова Е.В. и др. Ожирение (необходимые лабораторные методы диагностики). Методические рекомендации для врачей первичного звена. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 48–50. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190680

Editorial

## Obesity (essential laboratory diagnostic tests). Guidelines for general medical practitioners

Ekaterina A. Troshina<sup>✉</sup>, Kseniia A. Komshilova, Ekaterina V. Ershova, Larisa V. Nikankina, Natalia M. Malysheva

National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

<sup>✉</sup>troshina@inbox.ru

## Abstract

Obesity is a chronic disease associated with an excessive fat accumulation in the body. The increasing prevalence of obesity and developing of its comorbid diseases dictate the need for a precise diagnosis based on disease history, physical and laboratory-instrumental examinations.

**Key words:** body mass index, overweight, obesity, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus.

**For citation:** Troshina E.A., Komshilova K.A., Ershova E.V. et al. Obesity (essential laboratory diagnostic tests). Guidelines for general medical practitioners. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 48–50. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190680

Москва, 2019

## Содержание

I. Введение и эпидемиология

II. Диагностика

- Клиническое обследование
- Физикальное обследование
- Лабораторные исследования при ожирении
  1. При первичном обследовании
  2. Для мониторинга и контроля в процессе лечения

## Список сокращений

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа  
АГ – артериальная гипертензия  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ИМТ – индекс массы тела  
ИР – инсулинорезистентность  
НОМА-IR (Homeostasis Model Assesment – Insulin Resistance) – индекс инсулинорезистентности

## I. Введение и эпидемиология

Ожирение – хроническое гетерогенное, прогрессирующее при естественном течении заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме: у мужчин – более 10–15%, у женщин – более 20–25% от массы тела. Распространенность ожирения в настоящее время приобрела масштабы эпидемии. В мире, по опубликованным в 2009 г. сведениям Всемирной организации здравоохранения – ВОЗ (International Obesity Task Force), около 2,1 млрд человек имели избыточную массу тела или ожирение. В России (ВОЗ, 2010) 51,7% женщин и 46,5% мужчин имели избыточную массу тела или ожирение, в том числе морбидное. По прогнозам аналитиков, к 2025 г. число больных с ожирением в мире практически удвоится; этим заболеванием будут страдать 40% мужчин и 50% женщин.

Ожирение часто сочетается с различными метаболическими нарушениями и/или заболеваниями, такими как сахарный диабет 2-го типа (СД 2), артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, онкологические заболевания и др.

Ключевую роль в патогенезе ассоциированных с ожирением метаболических нарушений/заболеваний играет инсулинорезистентность (ИР), неразрывно связанная с накоплением висцерального жира. Итогом прогрессирования метаболических нарушений, в том числе ИР, при ожирении является развитие СД 2 и сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что общий кардиометаболический риск, представляющий собой совокупный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и/или СД 2, включает в себя классические факторы риска (курение, высокий уровень холестерина липопротеидов низкой плотности, АГ, гипергликемия), а также факторы, связанные с висцеральным ожирением (ИР, гипертриглицеридемия, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, а также протромбогенное и провоспалительное состояния).

Своевременная диагностика заболевания, а также проведение адекватного лечения значимо улучшают качество жизни пациентов и предотвращают развитие грозных осложнений.

## II. Диагностика

### Клиническое обследование

Клиническое обследование пациента включает сбор анамнеза. При сборе анамнеза обращают внимание на возраст начала прибавки массы тела, минимальную и максимальную массу тела, длительность ожирения, динамику ее нарастания, предшествующее лечение и его эффективность; наследственность (ожирение, СД 2, АГ, ишемическая болезнь сердца), наличие ассоциированных с ожирением заболеваний (АГ, СД 2, ишемическая болезнь сердца, синдром обструктивного апноэ во сне), пищевые привычки, режим питания, физическую активность, курение, употребление алкоголя.

### Физикальное обследование

Физикальное обследование включает измерение массы тела, роста, окружности талии и расчет индекса массы тела (ИМТ), измерение артериального давления, а также обследование для исключения вторичных форм ожирения, в том числе эндокринного генеза.

Рост пациентов необходимо измерять с помощью ростомера, массу тела с точностью до 0,1 кг – на электронных весах в утренние часы натощак после опорожнения мочевого пузыря и кишечника.

Окружность талии измеряется на середине расстояния между нижним краем реберной дуги и подвздошным гребнем.

ИМТ рассчитывается путем деления массы тела (кг) на квадрат роста (м<sup>2</sup>).

Согласно градациям ВОЗ, степень ожирения оценивали по ИМТ:

- 24,9–29,9 – избыточная масса тела;
- 30,0–34,9 – ожирение 1-й степени;
- 35,0–39,9 – ожирение 2-й степени;
- ≥40,0 – ожирение 3-й степени.

В разных странах созданы свои вариации интерпретации ИМТ, которые связаны с особенностями анатомии тех или иных этнических групп.

ИМТ не учитывает соотношение между мышечной и жировой массой, поэтому не используется у спортсменов, лиц пожилого возраста, детей и беременных женщин.

### Лабораторные исследования при ожирении

#### 1. При первичном обследовании:

1.1. Биохимическое исследование крови с определением уровня глюкозы и липидного спектра, включающего общий холестерин, липопротеиды высокой плотности, липопротеиды низкой плотности, триглицериды, а также определение уровня мочевой кислоты, мочевины, креатинина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы крови.

1.2. При пограничных значениях уровня глюкозы с целью выявления различных нарушений углеводного обмена проводится пероральный глюкозотолерантный тест с определением концентрации глюкозы и инсулина натощак и через 120 мин после приема 75 г глюкозы и/или определение гликированного гемоглобина. Для выявления ИР используется косвенный показатель – индекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assesment – Insulin Resistance), который рассчитывается по формуле:  $\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (Ед/л)} / 22,5$ . ИР диагностируется при индексе  $\text{НОМА-IR} \geq 2,7$ .

1.3. При наличии клинических проявлений других заболеваний (гипотиреоз, нарушение деятельности половых желез, гипоталамо-гипофизарной системы, надпочечников и пр.) либо для исключения сопутствующих заболеваний рекомендовано исследование в сыворотке крови уровня тиреотропного гормона, пролактина, лютеинизирующего и фолликулостимули-

рующего гормонов, тестостерона, эстрадиола, глобулина, связывающего половые гормоны, 17-гидроксипрогестерона, дегидроэпиандростерона-сульфата, простат-специфического антигена у мужчин.

1.4. При повышении уровня тиреотропного гормона следует определить концентрацию тиреоидных гормонов (наиболее значимо определение уровня свободного тироксина) и антител к пероксидазе щитовидной железы.

1.5. Для дифференциальной диагностики с эндогенным гиперкортицизмом выполняются исследование уровня свободного кортизола в суточной моче, определение вечернего кортизола в слюне и проведение ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона с последующим определением уровня кортизола в крови.

1.6. Всем пациентам, особенно с морбидным ожирением, рекомендовано определение уровня общего и ионизированного кальция, а также уровня 25-гидроксикальциферола и паратиреоидного гормона крови для диагностики нарушений кальциевого обмена и дефицита витамина D.

1.7. Коагулограмма (активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время, фибриноген, протромбиновое время) с целью диагностики нарушений свертывающей системы крови.

#### 2. Для мониторинга и контроля в процессе лечения:

2.1. Исследование уровня глюкозы в крови.

2.2. Исследование липидного спектра крови.

2.3. Исследование уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы крови.

2.4. Исследование уровня мочевой кислоты крови.

2.5. Исследование уровня инсулина в крови.

2.6. Исследование кальция общего, кальция ионизированного и 25-гидроксикальциферола в крови.

Дополнительные лабораторные тесты назначаются лечащим врачом на основании установленного сопутствующего диагноза или в зависимости от первично-эндокринного заболевания, при котором ожирение является одним из симптомов.

*Методические рекомендации составлены в соответствии со стандартом специализированной медицинской помощи при ожирении (приказ Минздрава России от 09.11.2012 №850н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при ожирении», зарегистрировано в Минюсте России 15.02.2013 №27116).*

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

#### Литература/References

1. Алгоритмы обследования и лечения пациентов в эндокринологии. Методические рекомендации. Часть II. Под ред. И.И.Дедова, Г.А.Мельниченко. 2008. [Algorithms for examining and treating patients in endocrinology. Guidelines. Part II. Ed. I.I.Dedov, G.A.Melnichenko. 2008. (in Russian).]
2. Морбидное ожирение. Под ред. И.И.Дедова. М.: Медицинское информационное агентство, 2014. [Morbid obesity. Ed. I.I.Dedov. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2014. (in Russian).]
3. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. Руководство для врачей. Под ред. И.И.Дедова, Г.А.Мельниченко. М.: Медицинское информационное агентство, 2006. [Obesity: etiology, pathogenesis, clinical aspects. Guide for doctors. Ed. I.I. Dedov, G.A. Melnichenko. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2006. (in Russian).]
4. Clinical Guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. National Heart, Lung and Blood Institute, NIH, 1998.
5. World Health Organisation. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO, 1997.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

---

**Трошина Екатерина Анатольевна** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. Центра по координации эндокринологической службы, рук. Координационного совета, рук. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

**Комшилова Ксения Андреевна** – канд. мед. наук, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

**Ершова Екатерина Владимировна** – канд. мед. наук, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

**Никанкина Лариса Вячеславовна** – канд. мед. наук, клиничко-диагностическая лаб., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

**Мальшева Наталья Михайловна** – канд. биол. наук, клиничко-диагностическая лаб., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

**Ekaterina A. Troshina** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, National Medical Research Center for Endocrinology. E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

**Kseniia A. Komshilova** – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Endocrinology

**Ekaterina V. Ershova** – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Endocrinology

**Larisa V. Nikankina** – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Endocrinology

**Natalia M. Malysheva** – Cand. Sci. (Biol.), National Medical Research Center for Endocrinology

---

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2019

# Предиабет, современное представление о факторах риска и профилактике сахарного диабета 2-го типа (по материалам Конгресса «Человек и лекарство»)

## Аннотация

Предиабет – это состояние, предшествующее развитию сахарного диабета (СД) 2-го типа, при котором показатели гликемии занимают промежуточное положение между нормальными показателями и СД 2-го типа. В России частота предиабета может превышать 20%. Основными факторами риска предиабета выступают ожирение, артериальная гипертония, липидные нарушения. В настоящее время разработаны алгоритмы скрининга на предиабет индивидуумов, имеющих факторы риска заболевания. Профилактика прогрессии предиабета в СД 2-го типа включает обязательное изменение образа жизни (диета, направленная на снижение массы тела, и физическая активность) и лекарственную терапию у некоторых пациентов.

**Ключевые слова:** предиабет, сахарный диабет 2-го типа, диета, физическая активность, метформин.

**Для цитирования:** Предиабет, современное представление о факторах риска и профилактике сахарного диабета 2-го типа (по материалам Конгресса «Человек и лекарство»). Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 51–54. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190723

## Conference Proceedings

# Prediabetes, modern view on risk factors and type 2 diabetes mellitus prevention (based on “Human and medication” congress materials)

## Abstract

Prediabetes is a condition that precedes development of type 2 diabetes mellitus (DM). In this condition glycemic ranges are between normal values and type 2 DM values. The incidence of prediabetes possibly exceeds 20%. Main risk factors of prediabetes include obesity, arterial hypertension, and lipid metabolism disorders. At present screening algorithms for prediabetes in individuals with risk factors are developed. Prevention of prediabetes progression in type 2 DM includes mandatory lifestyle changes (diet focused on weight loss and physical activity) and medical therapy in some patients.

**Key words:** prediabetes, type 2 diabetes mellitus, diet, physical activity, metformin.

**For citation:** Prediabetes, modern view on risk factors and type 2 diabetes mellitus prevention (based on “Human and medication” congress materials). Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 51–54. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190723

В апреле 2019 г. состоялся XXVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Одним из приоритетных направлений работы конгресса стала профилактическая медицина и, в частности, предиабет и вопросы профилактики сахарного диабета (СД) 2-го типа.

## Эпидемиология и критерии предиабета

Предиабет занимает промежуточное положение по значениям гликемии между нормальными показателями и СД 2-го типа. Он характеризуется нарушением гликемии натощак или нарушением толерантности к глюкозе.

В настоящее время отсутствуют единые позиции по критериям диагностики предиабета. Согласно критериям Американской диабетической ассоциации (ADA) под нарушением гликемии натощак понимают уровень глюкозы плазмы натощак 5,6–6,9 ммоль/л [1], тогда как по критериям Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ), Национального института охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи, Великобритании (NICE), Канадской ассоциации диабета (Diabetes Canada) — 6,1–6,9 ммоль/л [2–5]. Кроме того, нет единого мнения по поводу включения гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) в критерии диагностики предиабета. Так, по рекомендациям ADA, NICE, Diabetes Canada HbA<sub>1c</sub> входит в перечень тестов для выявления предиабета, однако с разным диагностическим диапазоном: 5,7–6,4 и 6,0–6,4% согласно критериям ADA [1] и NICE, Diabetes Canada соответственно [4, 5].

В развитии предиабета выделяют несколько этапов. На первом этапе развивается инсулинорезистентность, которая компенсируется увеличением секреции инсулина, затем прогрессивно снижается масса и функция β-клеток, это, в свою очередь, приводит к снижению секреции инсулина, далее развивается нарушение регуляции уровня глюкозы в крови.

Мировая распространенность нарушения толерантности к глюкозе составляла в 2017 г. 7,3% среди взрослых, что соответствовало 352,1 млн индивидуумов. По подсчетам экспертов, к 2045 г. частота заболевания достигнет 8,3%, что эквивалентно 587 млн человек. Не найдено статисти-

чески значимых различий в частоте нарушения толерантности к глюкозе среди мужчин и женщин. Обращает на себя внимание, что 1/2 всех случаев заболевания приходится на лиц младше 50 лет [2]. Данные крупных эпидемиологических исследований свидетельствуют, что наибольшая частота нарушения толерантности к глюкозе приходится на Северную Америку и страны Карибского бассейна (15,4%), а также Центральную и Южную Америку (10%). Наименьшая частота заболевания характерна для Южной Азии (3%) и Европы (5,5%) [2]. Следует отметить, что данная статистика отражает только распространенность нарушения толерантности к глюкозе, т.е. реальная частота предиабета может быть выше за счет неучтенного нарушения гликемии натощак.

По данным исследования NATION распространенность предиабета в Российской Федерации высока и оставляет 19,3% среди лиц в возрасте 20–79 лет при ее оценке по уровню HbA<sub>1c</sub> 5,7–6,4% [6]. Результаты международного эпидемиологического проекта HAPIEE показали, что распространенность предиабета в РФ, определяемого по нарушенной гликемии натощак, может быть еще выше – от 28,1 до 54,8%, в зависимости от определения – уровень глюкозы плазмы 6,1 ммоль/л и более (критерий РАЭ) и 5,6 ммоль/л и более (критерий ADA) соответственно [7].

## Факторы риска предиабета и СД 2-го типа

Обсуждению факторов риска предиабета и СД 2-го типа и способам их коррекции было посвящено несколько научных сессий и школ для практикующих врачей в рамках Конгресса «Человек и лекарство». В рекомендациях РАЭ и ADA выделены факторы риска предиабета и СД 2-го типа. К ним относятся: возраст старше 45 лет, уровень HbA<sub>1c</sub> ≥5,75%, нарушение гликемии натощак или наруше-

ние толерантности к глюкозе в анамнезе; наличие родственников 1-й линии с СД 2-го типа (родители или сибсы); принадлежность к этническим группам высокого риска (например, азиатской, афроамериканской, латиноамериканской); гестационный СД в анамнезе; сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе; артериальная гипертензия (артериальное давление 140/90 мм рт. ст. или лица, получающие антигипертензивную терапию; холестерин липопротеидов высокой плотности менее 0,9 ммоль/л и/или триглицериды более 2,82 ммоль/л; синдром поликистозных яичников; малоподвижный образ жизни, другие состояния, ассоциированные с инсулинорезистентностью – избыточная масса тела или ожирение, черный акантоз) [1, 3].

Клиницистам стоит обратить внимание, что любой человек в возрасте старше 45 лет или с индексом массы тела 25 кг/м<sup>2</sup> и более и имеющий хотя бы еще один из указанных выше факторов риска или набравший 12 баллов и более по шкале FINDRISC (Finnish Diabetes Risk Score – шкала оценки 10-летнего риска развития диабета, разработанная Финской ассоциацией диабета) должен быть направлен на скрининговое обследование (глюкоза плазмы натощак или стандартизованный пероральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы). Далее, если у пациента выявлен предиабет, то повторное обследование должно проводиться ежегодно, если нет, то 1 раз в 3 года.

К контролируемым факторам риска предиабета и СД относят избыточную массу тела, повышенное артериальное давление, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности и высокий уровень триглицеридов. Хорошо известно, что у большинства пациентов корни ожирения необходимо искать в детском и подростковом возрасте. Именно поэтому профилактику ожирения необходимо начинать сравнительно рано. Проблеме детского и подросткового ожирения было традиционно уделено много внимания на конгрессе «Человек и лекарство». В нашей стране предложено несколько мер по профилактике ожирения у детей и подростков. В школьном питании запрещено использование сладких напитков, трансжиров, майонеза и сметаны для салатов, жареной пищи. Созданы центры здоровья, из которых 1/4 специально ориентированы на детей. Целью создания таких центров являлось проведение медицинских осмотров и профилактических консультаций для детей и их родителей по вопросам изменения образа жизни. В 2011 г. в школьном расписании было введено не менее 3 ч физической активности в неделю, ведь, как известно, гиподинамия один из основных факторов риска ожирения и последующих нарушений углеводного обмена. В настоящее время разрабатываются мероприятия, направленные на снижение детского ожирения, к примеру, ограничение маркетинга продуктов питания, пропаганда здорового питания. В 2018 г. стартовала кампания СМИ на телевидении, радио, в Интернете, на рекламных щитах и транспорте, посвященная здоровому образу жизни, семейным ценностям и репродуктивному здоровью.

Предиабет прогрессирует в СД 2-го типа примерно у 25% пациентов в течение 3–5 лет, и у 70% индивидуумов с предиабетом разовьется явный диабет в течение жизни [8, 9].

В одном из метаанализов изучалась вероятность перехода предиабета и диабет. Исследователи проводили прогнозную оценку по уровню тощачковой глюкозы. Оказалось, что при наличии изолированного нарушения глюкозы плазмы крови относительный риск повышается в 5,5 раза, при наличии изолированного нарушения уровня тощачковой глюкозы – в 7,5 раза, при комбинации 2 показателей относительный риск повышается в 12 раз [10].

В систематическом обзоре, включавшем проспективные исследования, подтверждена строгая ассоциация между уровнем HbA<sub>1c</sub> и последующим риском диабета [11]. Так, у пациентов с уровнем HbA<sub>1c</sub> ≥6,0% выше риск развития

клинически значимого диабета. Пятилетний риск диабета при изначальном уровне HbA<sub>1c</sub> ≥6,0% варьирует от 25 до 50%. При этом относительный риск развития СД выше в 20 раз, если HbA<sub>1c</sub> ≥6,0%, по сравнению с HbA<sub>1c</sub> ≤5%. Индивидуумы с уровнем HbA<sub>1c</sub> от 5,5 до 6,0% имеют достоверное повышение риска диабета, 5-летний риск составляет от 9 до 25%.

### Методы снижения риска СД 2-го типа у пациентов с предиабетом

Немедикаментозные методы профилактики диабета у больных предиабетом стали важной темой мастер-классов и симпозиумов, организованных в рамках Конгресса «Человек и лекарство». В двух крупных исследованиях, Diabetes Prevention Program Research Group (DPP) и Finnish Diabetes Prevention Study Group (DPS), показано, что модификация образа жизни оказывает положительное влияние на профилактику диабета у больных предиабетом. В исследовании DPP изучалась частота перехода предиабета в СД в популяции 2766 пациентов с предиабетом (910 пациентов вошли в группу изменения образа жизни, 924 – в группу метформина и 932 пациента – в группу плацебо) [12]. Показано, что за средний период наблюдения в 2,8 года переход предиабета в диабет составил 4,8 случая на 100 человеко-лет в группе модификации образа жизни, 7,8 случая на 100 человеко-лет – в группе метформина и 11 случаев на 100 человеко-лет – в контрольной группе. Изменение образа жизни (диета, направленная на снижение на 7% от изначальной массы тела и последующее поддержание веса + физическая активность умеренной интенсивности, как, например, быстрая ходьба 150 мин в неделю) приводило к 58% снижению риска развития заболевания. Наибольший вклад в снижение риска вносило снижение массы тела. Так, продемонстрировано, что снижение массы тела на каждый килограмм уменьшало риск СД на 16%.

В исследовании DPS продемонстрировано, что польза от изменения образа жизни зависит от количества достигнутых целей, к которым относились: снижение массы тела более чем на 5%, общее потребление жира менее 30% от общего калоража, употребление насыщенных жиров менее 10% от общего калоража, потребление пищевых волокон 15 г и более на 1000 Ккал, физическая активность более 4 ч в неделю [13].

В исследовании DPP и DPS было включено большое число пациентов европеоидной расы. Однако аналогичные результаты были получены в исследованиях с включением азиатов. К примеру, в исследовании Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP-1), включавшем 531 пациента с предиабетом, оценивалась эффективность изменения образа жизни в профилактике СД 2-го типа [14]. За период наблюдения в 2,5 года относительное снижение риска СД составило 28,5% по сравнению с группой контроля. Обращало на себя внимание, что число пациентов, у которых модификация образа жизни приводила к предотвращению развития СД 2-го типа, составило всего 6,4. Еще в одном исследовании оценивали модификацию образа жизни в качестве метода профилактики диабета у 641 пациента с избыточной массой тела, проживающих в Японии [15]. Наглядно продемонстрировано снижение частоты СД 2-го типа на 44%.

В систематическом обзоре и метаанализе 2018 г., включавшем 16 рандомизированных контролируемых исследований, показано, что модификация образа жизни ассоциирована со снижением риска прогрессии предиабета в диабет на 46% после 1 года и на 64% – после 3 лет [16]. Еще в одном метаанализе и систематическом обзоре, опубликованном в 2018 г., показана польза от изменения образа жизни в предотвращении диабета. В метаанализ вошли 63 исследования с 17 272 участниками (61% европейцы). У людей, принимавших участие в программе по изменению образа жизни, отмечено, что в среднем они потеряли 1,5 кг массы тела и риск

диабета снизился на 33%. При этом каждое дополнительное снижение массы тела на 1 кг сопровождалось уменьшением риска СД на 43% [17].

Длительное наблюдение за пациентами, принимавшими участие в 3 крупных исследованиях, показало продолжительное снижение частоты перехода предиабета в диабет у лиц, изменивших образ жизни: 45% снижение риска за 23 года в исследовании Da Qing study, 43% снижение риска за 7 лет в исследовании DPS и 34% снижение риска через 10 лет и 27% снижение риска через 16 лет в DPPOS (U.S. Diabetes Prevention Program Outcomes Study) [18–20]. Помимо этого, 23-летний период наблюдения за участниками исследования Da Qing study, показал, что в группе модификации образа жизни, в сравнении с контрольной группой, снижается общая и сердечно-сосудистая смертность [18].

Какое же изменение образа жизни действительно может снизить риск развития диабета? В исследовании DPP было предложено минимальное снижение массы тела на 7% от исходного и 150 мин физической активности, эквивалентной по интенсивности быстрой ходьбе [12]. Семипроцентное снижение массы тела как цель в исследовании было выбрано потому, что ее было легко достичь и поддержать и так как она могла снизить риск диабета. Участников исследования мотивировали на снижение массы тела на 7% за первые 6 мес. Четырехлетний период наблюдения показал, что максимального профилактического эффекта удалось достичь у пациентов, добившихся снижения массы тела на 7–10% [21]. Рекомендованный темп снижения был равен 450–900 г в неделю. При этом в день рекомендовалось ограничить общий калораж на 500–1000 Ккал в зависимости от исходной массы тела. При этом снижение количества Ккал достигали в первую очередь за счет ограничения потребления жира. Результаты исследований демонстрируют, что в профилактике диабета важную роль играет диета с содержанием цельнозерновых культур, овощей, фруктов, зелени и минимальным количеством обработанной пищи. Помимо этого, высокое употребление отдельных продуктов ассоциировано со снижением риска СД по данным наблюдательных исследований. Так, высокое употребление орехов [22], ягод [23], йогурта [24, 25], кофе и чая [26] сопровождается снижением риска СД 2-го типа. А вот употребление красного мяса и сахаросодержащих напитков, наоборот, ассоциировано с повышением риска развития заболевания [27].

Вторым важным компонентом эффективной модификации образа жизни является физическая активность. 150 мин физической активности умеренной интенсивности, такой как быстрая ходьба, оказывают положительное влияние на профилактику диабета. Кроме этого, такая нагрузка ассоциирована с улучшением инсулиночувствительности и снижением количества абдоминального жира. В дополнение к аэробным нагрузкам тренировка сопротивления также имеет положительный эффект в профилактике СД 2-го типа [28]. Нам хорошо известно, что длительная гиподинамия имеет отрицательный эффект на метаболическое и сердечно-сосудистое здоровье. В этом контексте любопытны результаты исследования, продемонстрировавшие, что перерывы между длительным сидением ассоциированы с умеренным снижением постпрандиального уровня глюкозы [29].

Наглядно продемонстрировано, что курение ассоциировано с повышением риска СД 2-го типа. Именно поэтому отказ от курения у пациентов с предиабетом должен стать одной из целей изменения образа жизни.

Предиабет относится к сердечно-сосудистым факторам риска. Нередко пациенты с предиабетом имеют коморбидные кардиоваскулярные заболевания, артериальную гипертензию или дислипидемию. У лиц с предиабетом не-

обходимо проводить скрининг на сердечно-сосудистые заболевания и их факторы риска, к примеру, курение.

В настоящее время наряду с нефармакологическими методами профилактики СД 2-го типа используется лекарственная терапия. Среди лекарственных препаратов наибольшая доказательная база существует у метформина. Основные доказательства эффективности метформина были получены в вышеописанных исследованиях DPP и DPPOS, а также в исследовании IDPP-1 и др. [12, 14, 19, 30]. Кстати, любопытно, что в исследовании DPP риск развития СД у лиц с предиабетом на фоне метформина 1700 мг снижался на 31% по сравнению с пациентами из группы плацебо, а модификация образа жизни была эффективнее и снижала риск диабета на 58% в сравнении с плацебо [12].

Обсуждение побочных эффектов лекарственных препаратов нередко остается за пределами научных конференций, но на Конгрессе «Человек и лекарство» эта тема занимает важное место.

У пациентов с предиабетом и диабетом нередко встречается хроническая болезнь почек (ХБП), ведь факторы риска заболеваний во многом совпадают. Однако не все клиницисты знают, что риск развития лактат-ацидоза – редкого, но подчас фатального события – повышен на фоне терапии метформином, особенно у больных со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ). В январе 2018 г. Французское национальное агентство по безопасности лекарственных средств и изделий медицинского назначения (ANSM) опубликовало предупреждение о рисках терапии метформином у больных ХБП и необходимости адаптации дозы метформина в зависимости от СКФ [31]. Согласно рекомендациям, у пациентов с СКФ от 30 до 60 мл/мин риск лактат-ацидоза снижается за счет адаптации дозы, а также дополнительного измерения показателей работы почек. При СКФ от 45 до 59 мл/мин максимальная доза не должна превышать 2000 мг, а при СКФ 30–44 мл/мин – не более 1000 мг. Необходимо отметить, что у больных с СКФ менее 30 мл/мин метформин противопоказан.

Заметим, что терапия метформином может быть ассоциирована со снижением уровня витамина В<sub>12</sub>. Это было показано в недавнем британском исследовании с включением 150 пациентов с СД 2-го типа, получавших метформин в средней дозе 2000 мг. В I фазе исследования оценили, у кого из пациентов было известно об уровне витамина В<sub>12</sub>. Этот показатель составлял всего 36%. При этом 6% больных уже имели дефицит витамина и получали заместительную терапию. Во II фазе исследования был определен уровень витамина В<sub>12</sub> у всех больных. Оказалось, что в совокупности практически 10% пациентов с диабетом имели дефицит витамина В<sub>12</sub>. В заключение авторы рекомендовали включить определение витамина В<sub>12</sub> в ежегодный скрининг у больных, принимающих метформин [32].

В 2017 г. на международной конференции по болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона были представлены результаты исследования, показавшего, что у пациентов с СД, получающих метформин, повышен риск развития нейродегенеративных заболеваний [33]. Продемонстрировано, что частота развития болезни Паркинсона составила 6,85% в группе метформина и 2,78% – в группе контроля (коэффициент рисков 2,27), частота деменции любой этиологии была равна 11,5 и 6,7%, соответственно (коэффициент рисков 1,66). Обращало на себя внимание повышение частоты заболеваний при продолжительной терапии метформином более 300 дней, а также дозозависимый эффект.

## Заключение

Предиабет характеризуется нарушением гликемии натощак или нарушением толерантности к глюкозе. Распространенность предиабета высока в мире и в РФ. В ближайшие годы нас ждет повышение числа пациентов с пре-

диабетом. Выделяют разнообразные факторы риска пре-диабета и СД 2-го типа, часть из которых являются модифицируемыми. Разработан комплекс мер по профилактике диабета у пациентов с предиабетом. Модификация образа жизни, включающая диету и физическую активность, имеет самую высокую доказательную базу.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

#### Литература/References

- American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes — 2018. *Diabetes Care* 2018; 41 (Suppl. 1): S13-S27.
- International diabetes federation: IDF diabetes atlas. 8th edition, 2017.
- Standards of specialized diabetes care. Ed. by Il Dedov, MV Shestakova, AY Mayorov. 19. 8th ed. 2017; 20 (1S): 1–121.
- Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Ekoe JM, Goldenberg R, Katz P. Screening for Diabetes in Adults. *Can J Diabetes* 2018; 42 (Suppl. 1): S16-S19.
- NICE 2017 Type 2 diabetes: prevention in people at high risk nice.org.uk/guidance/ph38.
- Dedov I, Shestakova M, Galstyan G et al. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the 20. adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 115: 90–5.
- Симонова Г.И., Мустафина С.В., Печенкина Е.А. Распространенность метаболического синдрома в Сибири: популяционное исследование в г. Новосибирске. *Бюл. СО РАМН*. 2011; 31 (5): 100–6.  
[Simonova G.I., Mustafina S.V., Pechenkina E.A. Rasprostranennost' metabolicheskogo sindroma v Sibiri: populiatsionnoe issledovanie v g. Novosibirske. *Biul. SO RAMN*. 2011; 31 (5): 100–6 (in Russian).]
- Tabak AG, Herder C, Rathmann W et al. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012; 379: 2279–90.
- Furtado de Souza C, Gross JL, Gerchman F, Piglet CB. Pre-diabetes: diagnosis, evaluation and treatment of chronic complications. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2012; 56.
- Gerstein HC, Santaguida P, Raina P et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 78 (3): 305–12.
- Zhang X, Gregg EW, Williamson DF et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2010; 33 (7): 1665–73.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403.
- Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343–50.
- Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S et al. The Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1) *Diabetologia* 2006; 49: 289–97.
- Saito T, Watanabe M, Nishida J et al. Lifestyle modification and prevention of type 2 diabetes in overweight Japanese with impaired fasting glucose levels: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2011; 171 (15): 1352–60.
- Glechner A, Keuchel L, Affenberger L et al. Effects of lifestyle changes on adults with prediabetes: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes* 2018; 12 (5): 393–408.
- Galaviz KI, Weber MB, Straus A et al. Global Diabetes Prevention Interventions: A Systematic Review and Network Meta-analysis of the Real-World Impact on Incidence, Weight, and Glucose. *Diabetes Care* 2018; 41 (7): 1526–34.
- Li G, Zhang P, Wang J et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 474–80.
- Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009; 374:1677–86.
- Nathan DM, Barrett-Connor E, Crandall JP et al. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 866–75.
- Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2102–7.
- Alshin A, Micha R, Khatibzadeh S, Mozaffarian D. Consumption of nuts and legumes and risk of incident ischemic heart disease, stroke, and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014; 100: 278–88.
- Mursu J, Virtanen JK, Tuomainen T-P et al. Intake of fruit, berries, and vegetables and risk of type 2 diabetes in Finnish men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 328–33.
- Chen M, Sun Q, Giovannucci E et al. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis. *BMC Med* 2014; 12: 215.
- Dehghan M, Mente A, Rangarajan S et al. Association of dairy intake with cardiovascular disease and mortality in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2018; 392 (10161): 2288–97.
- Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. *Circulation* 2016; 133: 187–225.
- Ley SH, Hamdy O, Mohan V, Hu FB. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *Lancet* 2014; 383: 1999–2007.
- Sigal RJ, Alberga AS, Goldfield GS et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on percentage body fat and cardiometabolic risk markers in obese adolescents: the healthy eating aerobic and resistance training in youth randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2014; 168: 1006–14.
- Thorp AA, Kingwell BA, Sethi P et al. Alternating bouts of sitting and standing attenuate postprandial glucose responses. *Med Sci Sports Exerc* 2014; 4 (6): 2053–61.
- Iqbal Hydrie MZ, Basit A, Shera AS, Hussain A. Effect of intervention in subjects with high risk of diabetes mellitus in pakistan. *J Nutr Metab* 2012; 2012: 867604.
- ANSM. Metformine et risque d'acidose lactique en cas d'insuffisance rénale – Point d'Information. Janvier 2018. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Metformine-et-risque-d-acidose-lactique-en-cas-d-insuffisance-renale-Point-d-Information>
- Mulla K, Bradbury K. Metformin use and vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Endocrine Abstracts* (2018) 59 P092.
- AD/PD 2017: International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases. Abstract 312.

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.11.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2019

# Роль самоконтроля гликемии в снижении риска развития диабетических микро- и макроангиопатий

Г.А. Батрак<sup>✉1</sup>, С.Е. Мясоедова<sup>1</sup>, А.Н. Бродовская<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия;

<sup>2</sup>ОБУЗ «Городская клиническая больница №4», Иваново, Россия

<sup>✉</sup>gbatrak@mail.ru

## Аннотация

Для больных сахарным диабетом (СД) характерно сочетание традиционных факторов сердечно-сосудистого риска со специфическими факторами раннего развития и быстрого прогрессирования атеросклероза, к которым прежде всего относится гипергликемия. Результаты крупных научных исследований ADVANCE, ACCORD и VADT однозначно доказали роль гликемического контроля в предотвращении микрососудистых осложнений СД. В ряде исследований установлено, что самостоятельное значение в прогнозировании диабетической ретинопатии, нефропатии и сердечно-сосудистых осложнений имеют параметры вариабельности гликемии (ВГ). Роль гипергликемии в развитии диабетических макрососудистых осложнений у больных СД 2-го типа в настоящее время окончательно не ясна. Современный подход к управлению СД как одному из важнейших методов профилактики микро- и макроангиопатий включает необходимость обязательного проведения самоконтроля глюкозы крови. Самоконтроль гликемии должен быть точным, простым и удобным, позволяя пациенту проводить эффективную и безопасную сахароснижающую терапию. Одним из главных аспектов самоконтроля глюкозы крови является выбор глюкометра. С точки зрения врача наиболее важным критерием для выбора глюкометра является соответствие стандартам точности, а с точки зрения пациента – удобство и простота использования. Благодаря совершенствованию технологий возрастает точность измерений глюкозы крови, упрощается процедура самоконтроля гликемии, что приводит к повышению приверженности лечению и эффективности сахароснижающей терапии. Достижение и поддержание целевого уровня гликемии, профилактика микро- и макрососудистых осложнений невозможны без активного полноценного участия самого пациента в лечении СД, самоконтроля глюкозы крови с помощью точного и удобного для пациента глюкометра, к каким относится Контур Плюс Уан.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, микро- и макроангиопатии, самоконтроль гликемии, глюкометр Контур Плюс Уан.

**Для цитирования:** Батрак Г.А., Мясоедова С.Е., Бродовская А.Н. Роль самоконтроля гликемии в снижении риска развития диабетических микро- и макроангиопатий. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 55–58. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190631

Best Practice

## The role of glycemia self-control in decrease of the risk of diabetic micro- and macroangiopathies?

Galina A. Batrak<sup>✉1</sup>, Svetlana E. Miasoedova<sup>1</sup>, Anna N. Brodovskaia<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital №4, Ivanovo, Russia

<sup>✉</sup>gbatrak@mail.ru

## Abstract

Combination of traditional cardiovascular risk factors with specific risk factors of early development and quick progression of atherosclerosis including first of all hyperglycemia is typical in patients with diabetes mellitus (DM). The results of large clinical trials ADVANCE, ACCORD and VADT definitely proved the role of glycemia control in prevention of microvascular complications of DM. In some studies it was proven that parameters of glycemic variability (GV) are significant in prognosing diabetic retinopathy, nephropathy and cardiovascular complications. The role of hyperglycemia in development of microvascular complication in patients with DM type 2 is not clear at present. Modern approach to DM management as one of the most important methods of micro and macroangiopathies prevention includes necessary glucose self-control. Glycemia self-control should be precise, easy and comfortable letting the patient to have effective and safe hypoglycemic therapy. Choice of glucometer is one of the main aspects of blood glucose self-control. From the point of view of the doctor the most important criteria for glucometer choice is its conformance to standards of accuracy, and from the patient's point of view – its convenience and ease in use. Because of technological advancements the accuracy of blood glucose level test increases and the procedure of glycemia self-control becomes easier that results in increase of adherence to treatment and hypoglycemic therapy effectiveness. Achievement and sustenance of glycemia target level, prevention of micro and macroangiopathic complications are impossible without full active participation of the patient in DM treatment and blood glucose self-control with the use of precise and convenient for the patient glucometer such as Contour Plus One.

**Key words:** diabetes mellitus, micro- and macroangiopathies, glycemia self-control, Contour Plus One glucometer.

**For citation:** Batrak G.A., Miasoedova S.E., Brodovskaia A.N. The role of glycemia self-control in decrease of the risk of diabetic micro- and macroangiopathies. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 55–58. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190631

## Введение

Для Российской Федерации, как и для всех стран мирового сообщества, характерны высокие темпы роста заболеваемости сахарным диабетом (СД). По данным крупных международных исследований СД является одним из главных независимых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Тесная связь СД с сердечно-сосудистыми заболеваниями дала основание Американской кардиологической ассоциации рассматривать диабет как эквивалент ССЗ. Наиболее грозными из диабетических макрососудистых осложнений, определяющих прогноз жизни больных СД, являются ССЗ и цереброваскулярные заболевания [1]. По причине СД ежегодно в мире погибает около 4 млн человек [2], риск смерти от сердечно-сосудистых событий при СД значительно выше, чем у лиц без нарушения углеводного обмена. Макроангиопатии

при СД ассоциированы с риском раннего развития и быстрого прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС), поражения сосудов головного мозга и периферических артерий. Учитывая отсутствие выраженных клинических симптомов при манифестации СД 2-го типа, к моменту постановки диагноза более чем у 1/2 пациентов уже имеет место выраженная диабетическая макроангиопатия.

Высокая распространенность ССЗ и цереброваскулярных заболеваний при СД 2-го типа обусловлена сочетанием традиционных и специфических факторов раннего развития и прогрессирования атеросклероза. Одними из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений при СД являются атерогенная дислипидемия и артериальная гипертензия (АГ) [3]. Сочетание сразу нескольких факторов риска ИБС у больных СД встречается чаще, чем у лиц без диабета того же пола и возраста.

## Гипергликемия – специфический фактор раннего развития и быстрого прогрессирования атеросклероза

К специфическим факторам раннего развития и быстрого прогрессирования атеросклероза прежде всего относится гипергликемия. Роль гипергликемии в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2-го типа в настоящее время окончательно не ясна. Влияние гипергликемии на риск развития ИБС обнаружено в длительных проспективных исследованиях, результаты многих из них доказали достоверно более высокий риск сердечно-сосудистой смертности у лиц с неудовлетворительным контролем гликемии. Влияние гипергликемии на процесс атерогенеза и риск развития ССЗ реализуются через раннее развитие генерализованной дисфункции эндотелия и усиление окислительного стресса [4]. Хроническая гипергликемия у больных СД 2-го типа приводит к накоплению в сосудистой стенке конечных гликозилированных продуктов обмена, которые усиливают эффект прилипания циркулирующих моноцитов к эндотелию и проникновение их в интиму сосудов. Таким образом, гипергликемия провоцирует возникновение первичных очагов атерогенеза в сосудистой стенке и способствует формированию атеросклеротической бляшки, создавая условия для дальнейшего прогрессирования атеросклероза.

Наиболее неблагоприятное прогностическое значение для развития сердечно-сосудистых осложнений имеет избыточный уровень постпрандиальной гликемии. Повышение уровня глюкозы через 2 ч после приема пищи является более информативным предиктором сердечно-сосудистой смертности, чем гликемия натощак. Максимальный уровень смертности отмечается при значениях постпрандиальной гипергликемии более 11,1 ммоль/л, снижение уровня постпрандиальной гипергликемии на 2,0 ммоль/л потенциально может снизить летальность при СД на 20–30% [5].

## Роль гликемического контроля в предотвращении диабетических микрососудистых осложнений

В ходе крупнейшего международного исследования по контролю гликемии UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) был сделан научно обоснованный вывод: интенсивный контроль уровня гликемии и снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) в среднем на 0,9% при длительности наблюдения до 10 лет снижает риск развития любого осложнения СД на 12%, микроангиопатий – на 25%, инфаркта миокарда – на 16% (пограничное значение достоверности). UKPDS свидетельствует: сердечно-сосудистые исходы, как и микрососудистые осложнения, тесно связаны с гипергликемией, но исследование окончательно не доказывает, что именно жесткий контроль гликемии снижает риск сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с традиционной терапией.

В международных рандомизированных исследованиях ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation), VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) и ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) также изучались вопросы возможного влияния уровня гликемии на частоту и исходы ССЗ у больных СД 2-го типа [6–8].

Гипогликемическая ветвь научного исследования ACCORD по снижению риска ССЗ у пациентов с СД 2-го типа на фоне применения комбинации симвастатина и фенофибратом была завершена досрочно ввиду более высокой смертности в группе интенсивной сахароснижающей терапии [7, 9]. По результатам этого исследования вид лечения (инсулинотерапия, комбинированная сахароснижающая терапия) не ассоциирован с увеличением частоты летальных исходов [6, 8].

Результаты исследования ADVANCE не подтвердили неблагоприятную тенденцию смертности в исследовании ACCORD. Наиболее важным результатом исследования

ADVANCE, в отличие от исследования ACCORD, явилось достижение целевого уровня HbA<sub>1c</sub> без увеличения сердечно-сосудистой и общей летальности. В исследовании ADVANCE интенсивный контроль гликемии достоверно снижал частоту микрососудистых событий на 10%, риск нефропатии – на 21% и протеинурии – на 30%, кроме того, достигнута отчетливая, но статистически недостоверная тенденция к снижению риска сердечно-сосудистой смертности на 12% [10].

ACCORD и ADVANCE внесли важный вклад в понимание проблемы терапии СД, но не дали определенного ответа на вопрос о целевых значениях гликемии в профилактике ССЗ у данной группы больных [11].

## Роль жесткого контроля глюкозы в предупреждении макрососудистых осложнений требует дальнейшего уточнения

По данным крупного исследования VADT у пациентов преимущественно пожилого возраста с длительно существующим и недостаточно контролируемым СД 2-го типа жесткий контроль глюкозы в течение почти 6 лет не приводит к дополнительному эффекту предупреждения макрососудистых осложнений в сравнении со стандартным контролем уровня глюкозы. Исследователи VADT полагают, что адекватный контроль АГ, дислипидемии и других факторов риска выглядит наиболее эффективным подходом в профилактике сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных СД, а достижение целей гликемического контроля должно осуществляться менее агрессивно [12].

Таким образом, результаты крупных научных исследований ADVANCE, ACCORD и VADT доказали роль гликемического контроля в предотвращении микрососудистых осложнений СД [6, 8, 13], но дают неоднозначный ответ о влиянии гипергликемии на развитие диабетических макрососудистых осложнений, прежде всего кардиоваскулярной патологии.

## Роль вариабельности гликемии в развитии диабетических микро- и макрососудистых осложнений

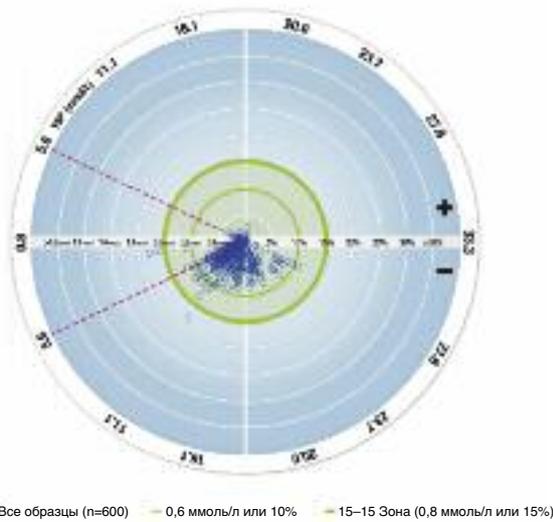
Научные данные, накопленные в последние годы, показывают связь вариабельности гликемии (ВГ) с основными звеньями патогенеза диабетических ангиопатий [14, 15]. В ряде исследований установлено, что параметры ВГ имеют самостоятельное значение в прогнозировании диабетической ретинопатии, нефропатии и сердечно-сосудистых осложнений [14]. По современным представлениям исследование ВГ у пациентов с СД является перспективным инструментом для индивидуализированной оценки гликемического контроля, а также риска сосудистых поражений. В то же время анализ накопленной информации показывает отсутствие комплексного подхода в изучении роли ВГ в развитии и прогрессировании макрососудистых осложнений, в том числе поражения периферических артерий при впервые выявленном СД 2-го типа.

## Выбор глюкометра для самоконтроля глюкозы крови

Современные подходы к управлению СД включают необходимость обязательного проведения самоконтроля глюкозы крови, который должен быть точным, простым и удобным, позволяя пациенту самому проводить эффективную и безопасную сахароснижающую терапию. Важным аспектом самоконтроля глюкозы крови является выбор глюкометра, при котором следует обращать внимание на характеристики прибора.

Достижение целевого уровня гликемии во многом зависит от точности показаний. С точки зрения врача важным критерием для выбора глюкометра является соответствие

**Рис. 1. Радарный график.**  
Fig. 1. Radar chart.



Графическое представление результатов лабораторного исследования глюкометра Контур Плюс Уан (ISO 15197:2013, раздел 6.3). Радарный график результатов Контур Плюс Уан по сравнению с YSI-анализатором.

Bailey T. et al. Journal of Diabetes Science and Technology. 2017; Vol. 11 (4): 736-743

**Рис. 2. Технология «Второй Шанс».**  
Fig. 2. "Second Chance" technology.



**Рис. 3. Световой индикатор.**  
Fig. 3. Light indicator.



стандартам точности. Результаты тестирования глюкометров оценивают в соответствии с критериями Международной организации по стандартизации ISO («Системы для диагностики in vitro. Требования к системам мониторинга уровня глюкозы в крови для самоконтроля при лечении

сахарного диабета»). К сожалению, не всегда глюкометры гарантируют точность измерения, что может привести к неправильному подбору дозы сахароснижающего препарата, повысить риск гипо- и гипергликемии.

Одним из современных глюкометров, продемонстрировавших высокую точность в лабораторных и клинических условиях, является глюкометр Контур Плюс Уан (Contour Plus One). Система позволяет тестировать свежую цельную капиллярную кровь, полученную из подушечки пальца или ладони, венозную кровь.

Глюкометр Контур Плюс Уан (Contour Plus One) отвечает требованиям к точности действующего стандарта ISO 15197:2013, согласно которым 95% результатов и более 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 выше; 99% результатов измерений глюкозы крови – в зонах А и В согласительной решетки ошибок.

В лабораторном исследовании точность глюкометра Контур Плюс Уан (Contour Plus One) была продемонстрирована даже при более жестком диапазоне отклонений, чем требует ISO 15197:2013: 95% результатов в пределах  $\pm 0,52$  ммоль/л или  $\pm 9,4\%$  (в сравнении с результатами YSI-анализатора). 99,8% результатов глюкометра Контур Плюс Уан, попадающие в зону А согласительной решетки ошибок (рис. 1) [16], превосходят минимальные требования стандарта ISO 15197:2013.

Высокой точности измерения глюкозы крови с помощью глюкометра Контур Плюс Уан удалось добиться благодаря совершенствованию методики определения гликемии. Мультиимпульсная технология, применяемая в глюкометре Контур Плюс Уан, позволяет многократно оценить образец крови с помощью нескольких электрических импульсов, что существенно повышает точность измерения. Электрод в тест-полоске Контур Плюс корректирует показание с учетом уровня гематокрита, что дает возможность получать высокую точность при широком диапазоне гематокрита. Для данного глюкометра характерны удобство и простота использования. Пациенты, которые не были обучены и не пользовались глюкометром Контур Плюс Уан ранее, легко воспринимали инструкцию, выполняли тестирование и использовали глюкометр, а также понимали результаты измерений.

Технология «Без кодирования» устраняет риск неточных результатов, связанных с неправильным кодированием, так как для части пациентов введение кода может быть проблематично.

Важным преимуществом глюкометра Контур Плюс Уан является технология «Второй Шанс». Технология нанесения образца Second-Chance™ («Второй Шанс») позволяет пациентам повторно нанести кровь на тест-полоску и измерить уровень глюкозы в крови при помощи той же полоски, если первого образца крови было недостаточно. Время повторного нанесения крови продлено до 60 с (рис. 2).

Функция глюкометра Контур Плюс Уан «Умная Подсветка» мгновенно сообщает пациенту, что показание уровня глюкозы в крови находится в пределах диапазона целевого значения, выше или ниже диапазона целевого значения. Световой индикатор отображает цветом (зеленый, желтый, красный) показания глюкометра, обеспечивая мгновенную и понятную обратную связь (рис. 3).

Глюкометр Контур Плюс Уан имеет существенные дополнительные возможности, которые позволяют пациентам активно использовать самоконтроль глюкозы в повседневной жизни. Этот прибор может быть автоматически синхронизирован с мобильным Приложением Contour™ Diabetes (Контур Диабитис); рис. 4, а.

Данное Приложение позволяет пациентам анализировать показатели глюкозы крови в течение суток, при различных



жизненных ситуациях, фиксировать метки «до еды» и «после еды», оставлять примечания, подробные записи о съеденном, хлебных единицах, применяемых лекарствах и их дозах, физической активности, прикреплять фото, строить графики с динамикой изменения гликемии, рассчитывать среднее значение гликемии за 7, 14, 30 и 90 дней, выявлять тенденции и отслеживать их динамику (рис. 4, б).

Используя функцию отчетов для врача, пациент может предоставлять в электронном виде данные, которые синхронизируются непосредственно из Приложения Contour™ Diabetes. Данное Приложение дает практическому врачу подробную информацию о причинах изменения уровня глюкозы крови, связанных с особенностями питания, физической активностью, приемом лекарственных препаратов и др.

### Заключение

Снижения темпов развития диабетических микро- и макрососудистых осложнений, предотвращения летальных исходов сердечно-сосудистых поражений можно добиться только интенсивным многофакторным управлением СД

2-го типа: адекватным контролем гликемии, АГ и атерогенной дислипидемии. Научные исследования по изучению роли нормализации гликемии в профилактике макрососудистых осложнений СД имеют важное значение в понимании патогенеза и обратного развития атеросклероза у данной категории больных. Вопросы необходимости жесткого контроля глюкозы остаются дискуссионными.

Таким образом, достижение и поддержание целевого уровня гликемии невозможно без активного полноценного участия самого пациента в лечении СД. Подходы к управлению СД включают обязательное проведение самоконтроля глюкозы крови с помощью современных приборов, обладающих дополнительными возможностями, точными и удобными для пациента, такими, как например, глюкометр Контур Плюс Уан (Contour Plus One).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

### Литература/References

- Dedov I. Diabetes mellitus-a dangerous treat to the mankind. Vestn Ross Akad Med Nauk 2012; 1: 7–13.
- Auni G et al. Similarity of the impact of type 1 and type 2 diabetes on cardiovascular mortality in middle-aged subjects. Diabetes Care 2008; 31 (4): 714–9.
- Rückert IM et al. Blood pressure and lipid management fall far short in persons with type 2 diabetes: Results from the DIAB-CORE Consortium including six German population-based studies. Cardiovasc Diabetol 2012; 11 (1): 50.
- Pitocco D et al. Oxidative stress, nitric oxide, and diabetes. Rev Diabet Stud 2010; 7 (1): 15–25.
- Kitasato L et al. Postprandial hyperglycemia and endothelial function in type 2 diabetes: focus on mitigliidine. Cardiovasc Diabetol 2012; 11: 79.
- Radermecker RP et al. Blood glucose control and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. Results of ACCORD, ADVANCE and VA-Diabetes trials. Rev Med Liege 2008; 63 (7–8): 511–8.
- Ginsberg HN et al. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD Study Group). N Engl J Med 2010; 18.
- Fuchtenbusch M, Hummel M. Intensive blood sugar treatment in type 2 diabetes: no evidence for increased mortality in the ADVANCE study compared with ACCORD study, MMW. Fortschr Med 2008; 150 (17): 42–4.
- Cefalu WT, Watson K, Cefalu WT. Intensive glycemic control and cardiovascular disease. Observations from the ACCORD study. Diabetes 2008; 57: 1163–5.
- Patel A et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2560–72.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып. М., 2019. [Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Ed. I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorova. 9th issue. Moscow, 2019. (in Russian).]
- Duckworth W et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009; 360: 129–39.
- Dluhy RG, McMahon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. N Engl J Med 2008; 358 (24): 2630–3.
- Бродовская А.Н., Батрак Г.А. Взаимосвязь вариабельности гликемии и поражения почек у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа. Вестн. Ивановской медицинской академии. 2018; 23 (2): 48–9. [Brodovskaia A.N., Batrak G.A. Vzaïmosvïaz' variabel'nosti glikemii i porazheniia почек u bol'nykh s vperve vyïavlennym sakharnym diabetom 2 tipa. Vestn. Ivanovskoi meditsinskoi akademii. 2018; 23 (2): 48–9 (in Russian).]
- Климентов В.В., Мякина Н.Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений. Сахарный диабет. 2014; 17 (2): 190–9. [Klimontov V.V., Miakina N.E. Variabel'nost' glikemii pri sakharnom diabete: instrument dlia otsenki kachestva glikemicheskogo kontrolia i riska oslozhnenii. Sakharnyi diabet. 2014; 17 (2): 190–9 (in Russian).]
- Bailey T et al. Diabetes Sci and Technol 2017; 11 (4): 736–43.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Батрак Галина Алексеевна** – д-р мед. наук, доц., проф. каф. терапии и эндокринологии ИПО ФГБОУ ВО ИвГМА. E-mail: gbatrak@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7874-2176>

**Мясоедова Светлана Евгеньевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и эндокринологии ИПО ФГБОУ ВО ИвГМА. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9500-1011>

**Бродовская Анна Николаевна** – врач-эндокринолог ОБУЗ ГКБ №4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0268-3696>

**Galina A. Batrak** – D. Sci. (Med.), Prof., Ivanovo State Medical Academy. E-mail: gbatrak@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7874-2176>

**Svetlana E. Miasoedova** – D. Sci. (Med.), Prof., Ivanovo State Medical Academy. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9500-1011>

**Anna N. Brodovskaia** – endocrinologist, City Clinical Hospital №4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0268-3696>

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.10.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2019

# Место препаратов витамина D в комплексной терапии больных сахарным диабетом 2-го типа и диабетической периферической нейропатией

А.П. Степанова<sup>✉2</sup>, Т.Л. Каронова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

✉annstepanova12@gmail.com

## Аннотация

**Актуальность.** Поиск дополнительных возможностей в профилактике и лечении диабетической периферической нейропатии (ДПН).

**Цель.** Оценка влияния витамина D на клинические проявления ДПН у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2).

**Материалы и методы.** Были рандомизированы 62 больных СД 2 и ДПН для приема 5 000 МЕ (1-я группа, n=31, 15 женщин) и 40 000 МЕ (2-я группа, n=31, 16 женщин) еженедельно в течение 24 нед. В начале и конце исследования определяли уровни 25(OH)D, гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>), проводили опрос по шкалам NDS, NDS, NTSS-9 и визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Оценивали разницу ( $\Delta$ ) в группах/между группами по изучаемым показателям.

**Результаты.** Исходно группы были сопоставимы по уровням 25(OH)D, HbA<sub>1c</sub> и шкалам NDS, NSS, ВАШ и NTSS-9 (для всех  $p>0,05$ ). В финале значимое уменьшение выраженности симптомов ДПН произошло только во 2-й группе: NDS  $\Delta=-24,02\%$ , NSS  $\Delta=-19,63\%$ , ВАШ  $\Delta=-11,06\%$ , NTSS-9  $\Delta=-24,71$  (для всех  $p<0,001$ ). В 1-й группе: NDS  $\Delta=-0,22\%$ , NSS  $\Delta=6,54\%$ , ВАШ  $\Delta=0,84\%$ , NTSS-9  $\Delta=-1,03\%$  (для всех  $p>0,05$ ). Значимые корреляции были выявлены во 2-й группе между уровнями 25(OH)D и NDS ( $r=-0,381$ ;  $p=0,034$ ), ВАШ ( $r=0,354$ ;  $p=0,046$ ), HbA<sub>1c</sub> ( $r=-0,381$ ;  $p=0,034$ ), индекса массы тела ( $r=-0,388$ ,  $p=0,031$ ).

**Выводы.** Прием витамина D в дозе 40 000 МЕ/нед колекальциферола на протяжении 24 нед уменьшал выраженность неврологической симптоматики (шкалы NDS, NSS, ВАШ, NTSS-9) у пациентов с СД 2 и ДПН и способствовал улучшению показателей метаболического обмена (снижение HbA<sub>1c</sub> и индекса массы тела). Следовательно, добавка 40 000 МЕ/нед колекальциферола пациентам с СД 2 и ДПН может влиять на степень выраженности ДПН.

**Ключевые слова:** витамин D, сахарный диабет 2-го типа, диабетическая периферическая нейропатия.

**Для цитирования:** Степанова А.П., Каронова Т.Л. Место препаратов витамина D в комплексной терапии больных сахарным диабетом 2-го типа и диабетической периферической нейропатией. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 59–66. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190677

Original Article

## The place of vitamin D supplementation in the complex therapy of type 2 diabetic patients with diabetic peripheral neuropathy

Anna P. Stepanova<sup>✉2</sup>, Tatiana L. Karonova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

✉annstepanova12@gmail.com

## Abstract

**Relevance.** It is urgent to search for additional opportunities in the prevention and treatment of diabetic peripheral neuropathy (DPN).

**Aim.** To assess the effect of vitamin D on the clinical manifestations of DPN in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

**Materials and methods.** 62 patients with T2DM and DPN were randomized to either to receive 5 000 IU (group 1, n=31, F=15) and 40 000 IU (group 2, n=31, F=16) weekly for 24 weeks. At the beginning and at the end of the study determined the levels of 25(OH)D, HbA<sub>1c</sub>, conducted a survey on the scales of NDS, NDS, NTSS-9 and VAS. The difference ( $\Delta$ ) in/between the groups according to the studied parameters was estimated.

**Results.** Initially, the groups were comparable in levels 25(OH)D, HbA<sub>1c</sub> and the NDS, NSS, VAS and NTSS-9 scales (for all  $p>0,05$ ). In the final significant reduction of symptoms of DPN occurred only in group 2: NDS  $\Delta=-24,02\%$ , NSS  $\Delta=-19,63\%$ , VAS  $\Delta=-11,06\%$ , NTSS-9  $\Delta=-24,71$  (all  $p<0,001$ ). In group 1: NDS  $\Delta=-0,22\%$ , NSS  $\Delta=6,54\%$ , VAS  $\Delta=0,84\%$ , NTSS-9  $\Delta=-1,03\%$  (all  $p>0,05$ ). Significant correlations were identified in group 2 between levels of 25(OH)D and: NDS ( $r=-0,381$ ,  $p=0,034$ ); VAS ( $r=0,354$ ,  $p=0,046$ ); with HbA<sub>1c</sub> ( $r=-0,381$   $p=0,034$ ); BMI ( $r=-0,388$ ,  $p=0,031$ ).

**Conclusions.** Taking vitamin D at a dose of 40 000 IU/week of coлекальциферол for 24 weeks reduced the severity of neurological symptoms (NDS, NSS, VAS, NTSS-9) in patients with T2DM and DPN and contributed to the improvement of metabolic metabolism (reduction of HbA<sub>1c</sub> and BMI). Consequently, the addition of 40,000 IU/ week of coлекальциферол to patients with T2DM and DPN may affect the severity of DPN.

**Key words:** vitamin D, type 2 diabetes mellitus, diabetic peripheral neuropathy.

**For citation:** Stepanova A.P., Karonova T.L. The place of vitamin D supplementation in the complex therapy of type 2 diabetic patients with diabetic peripheral neuropathy. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 59–66. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190677

## Введение

Распространенность сахарного диабета (СД) и дефицита витамина D имеет все признаки пандемии, и поэтому неудивительно, что сочетание этих двух заболеваний у одного пациента встречается довольно часто [1, 2]. Хроническая гипергликемия при СД является причиной целого ряда нарушений обменных процессов, в том числе и активации воспалительных реакций, участвующих в появлении и прогрессировании диабетической периферической нейропатии (ДПН) [3]. В то же время было доказано, что только улучшение гликемического контроля у пациентов с СД 2-го типа (СД 2) не приводит к достаточной профилактике прогрессирования нейропатии, что говорит о наличии

других факторов риска [4]. Одним из таких факторов может быть дефицит/недостаток витамина D. Так, все больше данных указывает на роль витамина D не только в нарушении метаболизма глюкозы, но и в иммуноопосредованном повреждении нервной ткани посредством влияния на активность и выработку некоторых маркеров воспаления [3]. Некоторые исследователи полагают, что применение добавок витамина D указывает на снижение выраженности проявлений диабетической нейропатии у пациентов с СД 2 и дефицитом витамина D [5].

Необходимо отметить, что ДПН является одним из распространенных осложнений СД, возникновение и прогрессирование которого сказывается на прогнозе и качестве жизни

ни больных. По данным Российского регистра, в Санкт-Петербурге на начало 2015 г. наличие диабетической нейропатии зарегистрировано у 32,64% пациентов с СД 1-го типа и 17,2% пациентов с СД 2 [6]. Важно и то, что ДПН является предиктором синдрома диабетической стопы, а также ассоциируется с ухудшением прогноза заболевания и высоким риском нетравматических ампутаций [7], что, в конечном итоге, повышает смертность больных СД 2 [8]. В то же время некоторые авторы указывают на «значительную распространенность тяжелого сенсорного дефицита (до 12%) и относительно небольшую частоту регистрации болевых форм ДПН (6,4%)» [9]. Исследователи связывают полученные данные с поздней диагностикой СД 2 и использованием различных методик диагностики и критериев диагноза ДПН. В этой связи при клиническом обследовании пациентов с СД 2 важно использование различных неврологических шкал. В настоящее время наиболее распространенными являются: шкала симптомов нейропатии (Neuropathy Symptom Score, NSS); визуальная аналоговая шкала (ВАШ) для оценки болевого синдрома; Мичиганский опросник для скрининга нейропатии (The Michigan Neuropathy Screening Instrument, MNSI); опросник DN4 для диагностики болевой нейропатии [10].

Учитывая приведенные результаты клинических исследований, очевидным становится комплексный подход в лечении ДПН, чтобы все известные на сегодня аспекты патогенеза этого осложнения СД 2 были учтены при подборе индивидуальной терапии.

**Целью** настоящего исследования было изучить влияние терапии стандартными и супрафизиологическими дозами колекальциферола в течение 24 нед на динамику клинических проявлений ДПН у больных СД 2.

## Материалы и методы

Проведено одноцентровое проспективное открытое рандомизированное исследование.

Критерии включения:

- мужчины и женщины с СД 2 в возрасте от 18 до 65 лет;
- длительностью заболевания более 5 лет;
- наличие ДПН с выраженностью неврологического дефицита более 4 баллов согласно шкале NDS;
- уровень гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) < 9%;
- стабильная сахароснижающая, гипотензивная и гиполипидемическая терапия;
- отсутствие инфекционных заболеваний за последний месяц, предшествующий включению в исследование;
- желание и возможность пациента принять участие в исследовании;
- наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- пациенты с СД 1-го типа, гипотиреозом;
- скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;
- $HbA_{1c} \geq 9\%$ ;
- курящие в настоящее время или в анамнезе;
- имеющие облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей;
- прием глюкокортикоидов, препаратов витамина D, антикоагулянтов, антидепрессантов, трициклических антидепрессантов, противосудорожных, анальгетических и нестероидных противовоспалительных препаратов, а также ангиопротекторов, антиоксидантов, витаминов группы В на момент включения в исследование;
- наличие синдрома диабетической стопы, хронических заболеваний суставов;
- онкологические заболевания;
- инфекционные заболевания за последний месяц; алкогольная и наркотическая зависимость;
- указание в анамнезе на наличие В<sub>12</sub>-дефицитной анемии и/или текущая терапия препаратами витамина В<sub>12</sub>.

Критерии исключения:

- любое острое воспалительное заболевание в ходе исследования;
- гиперпаратиреоз и гиперкальциемия;
- решение пациента отказаться от дальнейшего участия в исследовании или неявка в запланированные сроки.

Исследование выполнено в Санкт-Петербурге на базе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России в период с ноября 2017 г. по декабрь 2018 г., продолжительность исследования для одного больного составила 28 нед, включая 24 нед периода лечения. В исследование включены 67 больных СД 2 и ДПН, полностью завершили исследование 62 человека.

В ходе исследования изучали демографические (пол, возраст), анамнестические (длительность СД, наличие осложнений, сопутствующие заболевания, вредные привычки, прием медицинских препаратов), антропометрические (рост, масса тела, индекс массы тела – ИМТ), гемодинамические (артериальное давление) данные. Для оценки степени выраженности неврологического дефицита и выраженности болевого синдрома использовали шкалы:

- NSS (шкала невропатического симптоматического счета), где 3–4 балла свидетельствовали о наличии незначительно выраженных симптомов, 5–6 баллов – об умеренно выраженных симптомах, 7–9 баллов – о выраженных симптомах;
- NDS (шкала невропатического дисфункционального счета), где значение от 0 до 4 расценено как наличие слабовыраженного неврологического дефицита, 5–13 – умеренно выраженного, 14–28 – сильно выраженного дефицита;
- ВАШ, по данным которой значение 0–4 мм свидетельствовало об отсутствии боли, за наличие слабой боли принималось значение 5–44 мм, умеренной боли – 45–75 мм и о сильной боли свидетельствовали значения 75–100 мм;
- NTSS-9 (шкала общей оценки симптомов нейропатии за последние 24 ч), где отсутствие жалоб принималось за 0, а выраженность симптомов оценивали как слабо-выраженные – 1 балл, умеренно – 2 балла, сильно – 3 балла; частоту возникновения жалоб оценивали как редко – 0, часто – 0,33 и постоянно – 0,66; выраженность симптомов оценивали как от 0 до 9 баллов – слабо-выраженные, от 9,33 до 18 – умеренно выраженные, от 18,33 до 32,94 – сильно выраженные [10–12]. Для анализируемых числовых данных рассчитывалась  $\Delta$  – величина относительного изменения показателя:

$$\Delta x = \frac{x_2 - x_1}{x_1} \times 100\% \quad (1)$$

где  $x_1$  – исходное значение,  $x_2$  – значение через 24 нед с указанием точного значения уровня значимости  $p$  [13].

Контрольные визиты осуществлялись каждые 3 мес от момента включения больного в исследование. Лабораторные исследования проводились дважды, до и спустя 24 нед приема колекальциферола. Определяли в сыворотке крови уровни сывороточного 25-гидроксивитамина D – 25(OH)D и  $HbA_{1c}$ .

Основным результатом исследования были значения показателей 25(OH)D, шкал ВАШ, NSS, NDS, NTSS-9 у больных СД 2 и ДПН через 24 нед приема колекальциферола в разных дозах. Вторичными конечными точками в исследовании были изменение ИМТ, уровня  $HbA_{1c}$  на фоне приема колекальциферола в разных дозах.

После получения результатов визита скрининга больные СД 2 и ДПН были рандомизированы в 2 группы: 1-я группа получала однократно жирорастворимую форму колекаль-

<b>Таблица 1. Общая характеристика больных</b> Table 1. General characteristics of patients			
<b>Параметр</b>	<b>1-я группа (n=31)</b>	<b>2-я группа (n=31)</b>	<b>p</b>
<i>Пол</i>			
Мужчины, n (%)	15 (48,4)	16 (51,6)	0,800
Женщины, n (%)	16 (51,6)	15 (48,4)	
Возраст, лет	57 [48; 62]	55 [52; 60]	0,756
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30 [28,3; 31,8]	31 [29,5; 32,7]	0,155
<25,0	2 (6,5%)	1 (3,2%)	0,554
25,0–29,9	8 (25,8%)	10 (32,3%)	0,576
30,0–34,9	15 (48,3%)	17 (54,8%)	0,701
35,0–39,9	6 (19,4%)	3 (9,7%)	0,280
Длительность СД 2, годы	6 [5; 8,5]	7 [5; 11]	0,733
ДГПН, n (%)	31 (100)	31 (100)	1,000
Оценка невропатии, NSS, баллы	5 [4; 6]	5 [4; 6]	0,799
Выраженность неврологического дефицита, NDS, баллы	8 [7; 9]	8 [7; 9]	0,857
Степень интенсивности ощущений, ВАШ, мм	50 [40; 60]	50 [42,5; 55]	0,744
Оценка изменений симптомов за 24 ч, NTSS-9, баллы	12,6 [10,1; 17,8]	15,3 [10,4; 18,6]	0,358
Диабетическая ретинопатия, n (%)	21 (68)	24 (77)	0,394
Диабетическая нефропатия, n (%)	11 (35)	9 (29)	0,584
СКФ<45 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n (%)	31 (100)	31 (100)	1,000
Артериальная гипертензия, n (%)	23 (74)	25 (81)	0,544
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	17 (55)	15 (48)	0,701
<i>Сахароснижающие препараты</i>			
Инсулинотерапия, n (%)	11 (35)	9 (29)	0,587
Бигуаниды, n (%)	29 (94)	25 (81)	0,130
Производные сульфонилмочевины, n (%)	4 (13)	5 (16)	0,719
Другие группы сахароснижающих препаратов, n (%)	6 (19)	9 (29)	0,374
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4	5(16)	5(16)	1,000
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа	1(3)	3(10)	0,302
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1	-	1(3)	0,314
Комбинированное лечение, n (%)	21 (68)	18 (58)	0,431
<i>Сопутствующая терапия</i>			
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, n (%)	23 (74)	25 (81)	0,544
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	5 (16)	7 (22)	0,521
β-Адреноблокаторы, n (%)	21 (68)	23 (74)	0,576
Сартаны, n (%)	6 (19)	4 (13)	0,490
Диуретики, n (%)	14 (45)	11 (35)	0,438
Статины, n (%)	15 (48)	16 (52)	0,800
Примечание. Данные представлены в виде: медиана (Me) и межквартильный диапазон [Q25; Q75]; p – точный. Note. Data are presented as: median (Me) and interquartile range [Q25; Q75]; p – exact level of significance.			

циферола в дозе 5000 МЕ/нед, соответствующую приему 714 МЕ в день; 2-я группа однократно получала жирорастворимую форму колекальциферола в дозе 40 000 МЕ/нед, соответствующую приему 5714 МЕ в день.

Забор крови для анализов производился из кубитальной вены утром после 8-часового сна натощак, не менее чем через 12 ч после последнего приема пищи. Определение уровня HbA<sub>1c</sub> проводилось на автоматическом анализаторе Bio-Rad D-10 Chemistry Analyzer (США). Референсные значения HbA<sub>1c</sub> 4,0–6,0%. Изучение уровней 25(OH)D в сыворотке крови проводилось методом иммунохемилюминесцентного анализа при помощи коммерческих лабораторных и контрольных наборов фирмы Abbott (США) на анализаторе Architect i2000 (Abbott, США). Референсные значения 9,4–52,4 нг/мл. За дефицит витамина D, согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, принимался уровень 25(OH)D в сыворотке крови

менее 20 нг/мл (50 нмоль/л), за недостаточность – от 20 до 30 нг/мл (50–75 нмоль/л), за адекватный уровень – значение более 30 нг/мл (75 нмоль/л) [14].

Исследование проведено в соответствии с международными стандартами надлежащей клинической практики (GCP): протокол исследования был рассмотрен и одобрен 21 ноября 2017 г. на заседании бюро этического комитета ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова». От всех участников, ставших объектами исследования, получено добровольное информированное согласие.

Размер выборки предварительно был рассчитан с использованием ресурса Power and Sample Size. Для получения уровня значимости в 0,05 и мощности в 0,80 необходимый размер выборки составил не менее 28 человек в каждую группу.

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи лицензионного программного комплекта SAS 9.4.

Таблица 2. Показатели 25(ОН)D, HbA <sub>1c</sub> , ИМТ исходно и через 24 нед приема колекальциферола в разных дозах				
Table 2. 25 (OH)D, HbA <sub>1c</sub> , BMI at baseline and after 24-week intake of colecalciferol at different doses				
Параметр	1-я группа (5000 МЕ/нед), n=31		2-я группа (40 000 МЕ/нед), n=31	
	исходно	через 24 нед	исходно	через 24 нед
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30 [28,3; 31,8]	30 [28,4; 31,8]	31 [29,5; 32,7]	28,7 [25,4; 30,4]** #
25(ОН)D, нг/мл	18,8 [10,7; 27,4]	26,9 [20; 34,6]*	16,2 [8,7; 25,3]	71,6 [54,8; 88,3]** #
Уровень обеспеченности витамином D				
Норма, n (%)	8 (25,8)	15 (48,4)	7 (22,5)	31 (100)**#
Недостаток, n (%)	12 (37,8)	8 (25,8)	10 (32,3)	0
Дефицит, n (%)	13 (41,9)	8 (25,8)	14 (45,1)	0
HbA <sub>1c</sub> , %	7,9 [7,1; 8,3]	7,9 [7,2; 8,4]	7,9 [7,1; 8,5]	7,4 [6,5; 7,7]* #
Паратгормон, пг/мл	33,5 [23,9; 49,2]	28,4 [22,6; 38,3]	34,1 [24,1; 49,2]	28,3 [21,9; 36,3]*

Здесь и далее в табл. 3: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$  – по сравнению с предыдущими результатами в одной и той же группе; # $p < 0,05$ , ## $p < 0,001$  – между группами исходно или через 24 нед терапии.  
Hereinafter in table 3: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$  – compared with previous data in the same group; # $p < 0,05$ , ## $p < 0,001$  – between groups at baseline or after 24 weeks of therapy.

Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, Mediana [Q25; Q75]. Сравнение показателей в группах до и после исследования оценивали при помощи Т-критерия Вилкоксона. Данные двух сравниваемых групп изучали при помощи U-критерия Манна–Уитни. Анализ клинических и лабораторных данных оценивали при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. Взаимосвязь между показателями оценивали методом определения коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Величину уровня значимости  $p$  принимали равной 0,05.

### Результаты и обсуждение

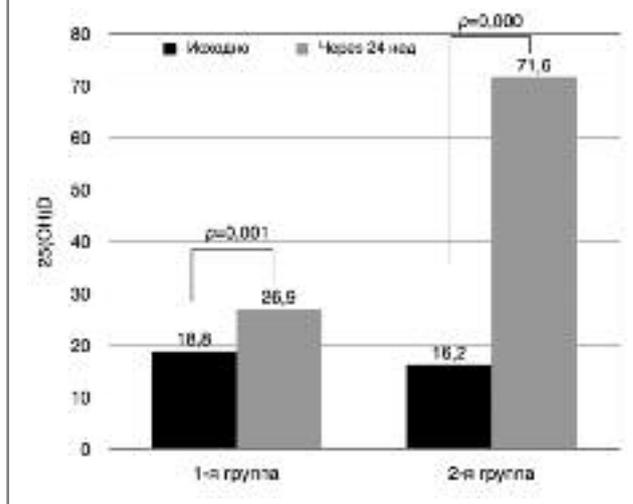
В процессе отбора для участия в исследовании были обследованы 98 больных СД 2 и ДПП. Из них критериям включения соответствовали 67 человек (34 женщины). Возраст пациентов варьировал от 36 до 63 лет, медиана возраста составила 56 лет. Медиана ИМТ составила 30,2 [28,3; 32,7] кг/м<sup>2</sup>, концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови – 17,2 [10,2; 27,9] нг/мл, HbA<sub>1c</sub> – 7,9 [7,2; 8,4]%. После рандомизации методом последовательных номеров были сформированы 2 группы: 1-я группа (n=34, 18 женщин) и 2-я группа (n=33, 16 женщин). В течение 24 нед при неизменяемой терапии сопутствующих заболеваний и стабильной сахароснижающей терапии пациенты 1-й группы получали однократно колекальциферол в дозе 5000 МЕ/нед, а 2-й группы – в дозе 40 000 МЕ/нед. Три пациента отказались от участия в исследовании после завершения всех процедур скрининга, еще два пациента перенесли острую респираторную вирусную инфекцию и завершили исследование досрочно. Результаты обследования этих 5 пациентов были исключены из общего анализа. Таким образом, полностью исследование закончили 62 пациента, и окончательный состав групп был следующим: 1-я группа – n=31, 16 женщин; 2-я группа – n=31, 15 женщин.

Исходная общая характеристика пациентов по группам представлена в табл. 1.

Как видно из представленных данных, сформированные группы не отличались между собой по гендерному составу ( $p=0,800$ ), возрасту ( $p=0,301$ ), ИМТ ( $p=0,155$ ) и длительности СД 2 ( $p=0,733$ ). Исходно ожирение имели 68% (n=21) и 65% (n=20) пациентов в 1 и 2-й группах соответственно ( $p=0,789$ ).

Диабетическая нейропатия у пациентов, включенных в обследование, подтверждена диагностическим неврологическим обследованием с заполнением шкал NSS, NDS, NTSS-9 и ВАШ [10]. Все больные имели ДПП с выраженностью неврологического дефицита более 4 баллов по шкале NDS, в сравниваемых группах медиана выраженности неврологического дефицита оказалась равной 8 (см. табл. 1), что соответствовало умеренно выраженной диабетической ней-

Рис. 1. Динамика показателей уровня 25(ОН)D в сыворотке крови на фоне 24-недельного приема колекальциферола.  
Fig. 1. Dynamics of serum 25 (OH)D levels under 24-week intake of colecalciferol.



ропатии. Число больных с выраженной нейропатией оказалось в 1-й группе 12,9% (n=4), во 2-й группе – 9,7% (n=3);  $p=0,689$ . Нами не выявлено значимых отличий на старте исследования между группами по шкалам NSS, NDS, NTSS-9 и ВАШ ( $p=0,799$ , 0,857, 0,358 и 0,744 соответственно); см. табл. 1.

В обеих группах пациенты получали сопоставимое лечение СД 2 и имели схожие сопутствующие заболевания. Необходимо отметить, что на весь период исследования как сахароснижающая терапия, так и терапия сопутствующих заболеваний оставалась стабильной.

Изучаемые параметры исходно и через 24 нед приема колекальциферола представлены в табл. 2.

### Оценка динамики уровня 25(ОН)D в сыворотке крови

В ходе исследования зафиксировано повышение концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови через 24 нед приема колекальциферола как на терапии 5000 МЕ/нед (1-я группа), так и на терапии 40 000 МЕ/нед (2-я группа); рис. 1.

Было установлено, что уровень 25(ОН)D в сыворотке крови через 24 нед еженедельного приема 5000 МЕ колекальциферола у пациентов 1-й группы хоть и повысился, но не достиг адекватного целевого значения (30 нг/мл). В то же время у больных 2-й группы через 24 нед приема колекальциферола в дозе 40 000 МЕ у всех больных уровень 25(ОН)D

**Таблица 3. Динамика показателей шкал NSS, NDS, ВАШ и NTSS-9**  
Table 3. Dynamics of NSS, NDS, VAS and NTSS-9 scales indexes

Параметр	1-я группа (5000 МЕ/нед), n=31		2-я группа (40 000 МЕ/нед), n=31	
	исходно	через 24 нед	исходно	через 24 нед
Оценка невропатии, NSS, баллы	5 [4; 6]	5 [5; 6]	5 [4; 6]	4 [4; 5]* #
Выраженность неврологического дефицита, NDS, баллы	8 [7; 9]	8 [7; 9]	8 [7; 9]	6 [5; 7]* #
Степень интенсивности ощущений, ВАШ, мм	50 [45; 60]	49 [43; 61]	50 [42,5; 55]	47 [37,5; 51]* #
Оценка изменений симптомов за 24 ч, NTSS-9, баллы	14,82 [10,16; 18,8]	12,66 [10,3; 17,3]	15,3 [10,4; 18,6]	11,6 [7,9; 12,9]** ##

Примечание. Данные представлены в виде: медиана (Me) и межквартильный диапазон [Q25; Q75].  
Note. Data are presented as: median (Me) and interquartile range [Q25; Q75].

**Таблица 4. Зависимость динамики показателей шкал NSS, NDS, ВАШ и NTSS-9 от уровня 25(OH)D у всех пациентов с СД 2 (1-я группа + 2-я группа)**  
Table 4. Dependence of a dynamics of NSS, NDS, VAS and NTSS-9 scales indicators on 25 (OH)D levels in all patients with type 2 diabetes (group 1 + group 2)

Параметр	Уровень сыровоточного 25(OH)D			p
	<20 нг/мл	от 20 до 30 нг/мл	>30 нг/мл	
NSS исходно	5,6±1,7	4,8±1,3	5,3±1,6	0,275
ΔNSS	-7,2%	-2,1%	-7,5%	
NDS исходно	9,8±4,0	8,8±3,1	8,3±1,8	
ΔNDS	-18,4%	-12,5%	-9,6%	
ВАШ исходно	55,4±18,1	51,5±11,9	49,5±16,3	0,728
ΔВАШ	-6,3%	-2,7%	-4,6%	
NTSS-9 исходно	14,5±4,7	15,8±4,9	13,7±5,8	
ΔNTSS-9	-13,1%	-15,8%	-10,2%	
ΣΔ	-38,7	-33,1%	-31,9%	

Примечание: Δ – величина относительного изменения показателя шкалы.  
Note: Δ – a magnitude of a relative change in the scale indicator.

достиг адекватного значения, при этом, повышение концентрации кальция крови не отмечалось. Скорость клубочковой фильтрации в обеих группах не изменилась на протяжении всего исследования.

### Оценка динамики ИМТ

Через 24 нед исследования в 1-й группе нами не было обнаружено значимых изменений ИМТ. В то же время во 2-й группе имело место снижение показателя ИМТ как при сравнении с исходными данными ( $p=0,001$ ), так и по сравнению с конечными результатами ИМТ 1-й группы ( $p<0,0001$ ). Так, если изначально нормальная масса тела ( $ИМТ<25 \text{ кг/м}^2$ ) наблюдалась у 2 (6,5%) пациентов из 1-й группы и у одного больного из 2-й группы, то по окончании исследования в 1-й группе этот показатель не изменился, а во 2-й группе число больных с  $ИМТ<25 \text{ кг/м}^2$  выросло до 6 человек, что составило 19,4% ( $p<0,045$ ). Через 24 нед исследования ИМТ снизился ниже  $30 \text{ кг/м}^2$  в 1-й группе у 9,8% ( $n=3$ ) участников, а во 2-й группе – у 32,3% ( $n=10$ );  $p=0,029$ . Снижения массы тела более чем на 5% в 1-й группе не наблюдалось, а во 2-й группе было отмечено у 61% ( $n=19$ ) участников исследования. Однако большинство больных СД 2 к окончанию исследования в обеих группах остались с избыточной массой тела или ожирением.

### Оценка динамики уровня $HbA_{1c}$

На фоне лечения колекальциферолом в дозе 40 000 МЕ/нед были обнаружены снижение уровня  $HbA_{1c}$  ( $p=0,004$ ) и отсутствие изменения данного показателя у больных на фоне терапии 5000 МЕ/нед. Установлена отрицательная корреляционная связь между конечным уровнем 25(OH)D и  $HbA_{1c}$  ( $r=-0,388$ ,  $p=0,031$ ).

### Оценка динамики показателей шкал NSS, NDS, ВАШ и NTSS-9

Показатели шкал NSS, NDS, ВАШ и NTSS-9 исходно и через 24 нед приема колекальциферола в разных дозах представлены в табл. 3.

Сравнение данных указывает на статистическую значимость изменений только в группе пациентов, принимавших супрафизиологические дозы витамина D. Через 24 нед исследования в 1-й группе выраженность неврологического дефицита по шкале NDS не отличалась от исходного уровня – 8 [7; 9] баллов,  $p=0,884$ . Во 2-й группе установлено значимое снижение выраженности неврологического дефицита по шкале NDS с 8 до 6 [5; 7] баллов ( $p=0,001$ ), а число больных со значением баллов 14 и более уменьшилось с 9,7 до 3,2%.

Через 24 нед приема колекальциферола выраженность болевого синдрома по ВАШ снизилась во 2-й группе с 50 [42,5; 55] до 47 [37,5; 51] мм ( $p=0,001$ ) при отсутствии изменений данного показателя у больных 1-й группы – 50 [41; 62] и 49 [43; 61] мм соответственно ( $p=0,444$ ). При сравнении конечных значений показателей ВАШ во 2-й группе было установлено их более низкое значение, чем в 1-й группе ( $p=0,001$ ).

При анализе данных шкалы NSS не выявлено значимых изменений показателей в 1-й группе – 5 [4; 6] и 6 [5; 6] баллов соответственно ( $p=0,151$ ), – однако значимое уменьшение наблюдалось во 2-й группе – 5 [4; 6] и 4 [4; 5] балла соответственно ( $p=0,001$ ). При сравнении конечных значений шкалы NSS показатели 2-й группы также оказались достоверно ниже, чем в 1-й группе ( $p=0,001$ ).

Через 24 нед приема колекальциферола показатели шкалы NTSS-9 снизились во 2-й группе с 15,3 [10,4; 18,6] до 11,6 [7,9; 12,9] ( $p=0,001$ ). Изменений аналогичных показате-

телей в 1-й группе не наблюдалось – с 14,82 [10,16; 18,8] до 12,66 [10,3; 17,3] ( $p=0,375$ ). При сравнении конечных значений показателей NTSS-9 во 2-й группе было установлено их более низкое значение, чем в 1-й группе ( $p=0,001$ ).

Для оценки влияния меняющегося статуса сывороточного 25(OH)D на изучаемые показатели оценочных шкал исходно и через 24 нед приема колекальциферола в разных дозах все пациенты (1-я группа + 2-я группа) были распределены по уровню витамина D (табл. 4).

Нами установлено, что изменение динамики выраженности неврологического дефицита и болевого синдрома у всех пациентов с СД 2 (1-я группа + 2-я группа) было однонаправленным в сторону уменьшения тяжести изучаемых параметров и не зависело от исходного уровня сывороточного 25(OH)D (см. табл. 4), однако статистически значимые изменения показателей оценочных шкал по группам были выявлены только во 2-й группе (см. табл. 3).

Корреляционный анализ позволил выявить связь между выраженностью неврологического дефицита по шкале NDS только с уровнем HbA<sub>1c</sub> ( $r=0,352$ ,  $p=0,003$ ) и отсутствием зависимости с другими изучаемыми параметрами, включая концентрацию 25(OH)D.

Одним из важных вопросов компенсации дефицита/недостаточности витамина D остается вопрос дозировок. В настоящее время в Российской Федерации используются различные формы колекальциферола, включая масляный и водный растворы, таблетированные и капсулированные формы. С учетом отсутствия колекальциферола в больших дозах в форме таблеток и капсул, для насыщения больного в условиях дефицита, согласно рекомендациям Российской Ассоциации эндокринологов, предпочтение отдается водному или масляному растворам [14]. Биодоступность последних форм практически одинакова, однако, в условиях ожирения, наличия патологии печени или желчевыводящих путей, водный раствор, содержащий мицелированную форму колекальциферола, имеет преимущества перед масляным раствором [15]. В нашем исследовании на фоне терапии колекальциферолом как в дозе 5000 МЕ/нед, так и в дозе 40 000 МЕ/нед наблюдалось повышение уровня 25(OH)D в сыворотке крови. Однако на фоне терапии профилактическими дозами значения 25(OH)D хоть и повысились, но у большинства больных остались в диапазоне недостатка, в то время как на фоне терапии в дозе 40 000 МЕ/нед уровень 25(OH)D нормализовался у всех больных, что подтверждает необходимость назначения больших, чем в общей популяции, дозировок витамина D больным СД 2.

В последние годы довольно часто обсуждается возможная связь между статусом витамина D и массой тела [16]. Так, результаты одних из последних широкомасштабных исследований VITAL [17] и D2d [18], где участники принимали колекальциферол в суточных дозах в 2000 МЕ и 4000 МЕ соответственно на протяжении более 2 лет, показали положительный эффект терапии витамином D на показатель ИМТ. Было отмечено, что ИМТ снижался при исходно незначительных отклонениях от нормы и не изменялся у лиц с выраженным ожирением. В нашем исследовании была выявлена отрицательная корреляционная связь между увеличением уровня 25(OH)D и снижением ИМТ у больных, получавших колекальциферол в дозе 40 000 МЕ/нед. При этом снижение массы тела наблюдалось как у пациентов с избыточной массой тела, так при выраженном ожирении.

Снижение массы тела на фоне терапии витамином D нередко сопровождается снижением HbA<sub>1c</sub>, уменьшением выраженности инсулинорезистентности и улучшением чувствительности тканей к инсулину [19, 20]. Оценка изменения уровня инсулинорезистентности не входила в задачи настоящего исследования, а оценка уровня HbA<sub>1c</sub> отнеслась к вторичной точке. Однако нами было установлено, что на фоне терапии колекальциферолом в дозе 40 000 МЕ/нед имело место снижение HbA<sub>1c</sub> без изменения

сахароснижающей терапии. Самостоятельный ли это эффект витамина D или он опосредован через снижение массы тела, говорить сложно, но, как и в других работах [21, 22], мы установили корреляционные связи между повышением уровня 25(OH)D и снижением HbA<sub>1c</sub> у больных СД 2.

На фоне терапии нами выявлены уменьшение степени выраженности неврологического дефицита и тенденция к уменьшению болевого синдрома у больных, получавших колекальциферол в супрафизиологических дозах. Полученные корреляционные связи между показателями шкал только с уровнем HbA<sub>1c</sub> при отсутствии связи со значением уровня 25(OH)D подтверждают лишь возможную роль терапии витамином D в улучшении метаболических параметров у больных СД 2 и не доказывают его прямого эффекта на состояние периферической нервной системы. Поэтому мы считаем, что полученные результаты проведенного исследования: нормализация уровня 25(OH)D в сыворотке крови, снижение ИМТ и HbA<sub>1c</sub>, уменьшение степени выраженности неврологического дефицита у больных СД 2 на фоне отсутствия изменений в сахароснижающей и сопутствующей терапии, выявленного в ходе лечения колекальциферолом, – скорее всего, является следствием улучшения метаболических параметров, а не прямого эффекта витамина D.

## Заключение

Результаты проведенного исследования показали возможную роль дефицита витамина D как модифицируемого фактора, влияя на который можно способствовать улучшению параметров метаболизма глюкозы и степени выраженности неврологического дефицита. Произшедшие снижение ИМТ и улучшение контроля гликемии (в виде уменьшения уровня HbA<sub>1c</sub>) на фоне нормализации 25(OH)D в сыворотке крови подтверждают наличие плейотропных эффектов у витамина D, что делает целесообразным не только определение уровня 25(OH)D, но и своевременную коррекцию дефицита у больных СД 2. Терапия колекальциферолом в дозе 40 000 МЕ/нед, эквивалентная приему 5714 МЕ/сут, ассоциирована со снижением выраженности неврологического дефицита у больных СД 2, однако длительность исследования 24 нед не позволяет говорить о сохранении эффектов при более длительной терапии, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований.

**Источник финансирования.** Исследование выполнено в рамках гранта Российского научного фонда №17-75-30052 «Разработка персонализированной терапии ожирения и сахарного диабета 2 типа в целях снижения сердечно-сосудистых рисков».

**Sources of funding.** The study was carried out under the grant of the Russian Science Foundation No. 17-75-30052 “Development of personalized therapy for obesity and type 2 diabetes in order to reduce cardiovascular risks”.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Участие авторов.** Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

**Author contributions.** All authors made a significant contribution to the research and preparation of the article, read and approved the final version of the article before publication.

## Литература/References

1. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutrition* 2016; 103 (4): 1033–44. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.115.120873>



- Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016; 40 (1): 136–54. <http://dx.doi.org/10.2337/dc16-2042>
- Qu GB, Wang LL, Tang X et al. The association between vitamin D level and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: An update systematic review and meta-analysis. *J Clin Transl Endocrinol* 2017; 9: 25–31. DOI: 10.1016/j.jcte.2017.04.001
- Peltier A, Goutman SA, Callaghan BC. Painful Diabetic Neuropathy. *BMJ* 2014; 348: g1799. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g3440>
- Shehab D, Al-Jarallah K, Abdella N et al. Prospective evaluation of the effect of short-term oral vitamin D supplementation on peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus. *Med Princ Pract* 2015; 24 (3): 250–6.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. *Сахарный диабет*. 2015; 18 (3): 5–22. DOI: 10.14341/DM201535-22 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Gosudarstvennyi registr sakharnogo diabeta v Rossiiskoi Federatsii: status 2014 g. i perspektivy razvitiia. *Sakharnyi diabet*. 2015; 18 (3): 5–22. DOI: 10.14341/DM201535-22 (in Russian).]
- Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care* 2010; 33 (10): 2285–93. DOI: 10.2337/dc10-1303
- International Consensus on the Diabetic Foot. *DFSG*. 1999.
- Бреговский В.Б. и др. Диабетическая дистальная полинейропатия: обзор современных рекомендаций. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015; 9 (1). <http://annaly-nevrologii.com/journal/index.php/pathID/article/view/152/83> [Bregovskii V.B. et al. Diabeticheskaia distal'naia polineuropatiia: obzor sovremennykh rekomendatsii. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii*. 2015; 9 (1). <http://annaly-nevrologii.com/journal/index.php/pathID/article/view/152/83> (in Russian).]
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й вып. *Сахарный диабет*. 2017; Спецвып. 1: 2–111. <https://endojournals.ru/index.php/dia/issue/view/695> [Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. et al. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. *Klinicheskie rekomendatsii*. Pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovoi, A.Yu. Maiorova. 8-i vyp. *Sakharnyi diabet*. 2017; Spetsvyp. 1: 2–111. <https://endojournals.ru/index.php/dia/issue/view/695> (in Russian).]
- Гурьева И.В., Комелягина Е.Ю., Кузина И.В., Аметов А.С. Диабетическая периферическая сенсорная нейропатия. М., 2000. [http://www.voed.ru/sesomotor\\_neurop.htm](http://www.voed.ru/sesomotor_neurop.htm) [Gurieva I.V., Komelyagina E.Yu., Kuzina I.V., Ametov A.S. Diabetic peripheral sensorimotor neuropathy. Moscow, 2000. [http://www.voed.ru/sesomotor\\_neurop.htm](http://www.voed.ru/sesomotor_neurop.htm) (in Russian).]
- Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63 (Suppl. 11): S240–252. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.20543>
- Сизова Т.М. Статистика. Учебное пособие. СПб.: СПб ГУИТМО, 2005. [Sizova T.M. Statistics. Tutorial. Saint Petersburg: SPb GUITMO, 2005. (in Russian).]
- Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016; 62 (4): 60–84. DOI: 10.14341/probl201662460-84 [Pigarova E.A., Rozhinskaia L.Ya., Belaia Zh.E. et al. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi assotsiatsii endokrinologov po diagnostike, lecheniiu i profilaktike defitsita vitamina D u vzroslykh. *Problemy endokrinologii*. 2016; 62 (4): 60–84. DOI: 10.14341/probl201662460-84 (in Russian).]
- Захарова И.Н., Климов Л.Я., Мальцев С.В. и др. Профилактика и коррекция недостаточности витамина D в раннем детском возрасте: баланс эффективности и безопасности. *Pediatrics named after GN Speransky*. 2017; 96 (5): 66–73. <http://dx.doi.org/10.24110/0031-403x-2017-96-5-66-73>. [Zakharova IN, Klimov LY, Maltsev SV et al. Prophylaxis and correction of vitamin D deficiency in early childhood: efficiency and safety balance. *Pediatrics Journal named after GN Speransky*. *Pediatrics*, Ltd.; 2017; 96 (5): 66–73. <http://dx.doi.org/10.24110/0031-403x-2017-96-5-66-73>. (in Russian)].
- Grineva EN, Karonova TL, Nikitina IL et al. Vitamin D deficiency is a risk factor for obesity and diabetes type 2 in women at late reproductive age. *Aging, Impact Journals, LLC*; 2013; 5 (7): 575–81. <http://dx.doi.org/10.18632/aging.100582>.
- Manson JE, Cook NR, Lee I-M et al. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380 (1): 23–32. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1811403>
- Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P et al. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1900906>
- Maddaloni E, Cavallari I, Napoli N, Conte C. Vitamin D and Diabetes Mellitus. *Vitamin D in Clinical Medicine*. S. Karger AG. 2018; p. 161–76. <http://dx.doi.org/10.1159/000486083>
- Lips P, Eekhoff M, van Schoor N et al. Vitamin D and type 2 diabetes. *J Steroid Biochem Molecular Biol* 2017; 173: 280–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsmb.2016.11.021>
- Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium intake, and risk of type 2 diabetes after 5 years. *Diabetes Care* 2011; 34 (5): 1133–8. DOI: 10.2337/dc10-2167
- Randhawa FA, Mustafa S, Khan DM, Hamid S. Effect of Vitamin D supplementation on reduction in levels of HbA1c in patients recently diagnosed with type 2 Diabetes Mellitus having asymptomatic Vitamin D deficiency. *Pakistan J Med Sci* 2017; 33 (4): 881–5. DOI: 10.12669/pjms.334.12288.48

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Степанова Анна Павловна** – аспирант, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.М. Павлова». E-mail: annstepanova12@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8611-7095>

**Каронова Татьяна Леонидовна** – д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.М. Павлова», ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: karonova@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1547-0123>

**Anna P. Stepanova** – Graduate Student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: annstepanova12@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8611-7095>

**Tatiana L. Karonova** – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Almazov National Medical Research Centre. E-mail: karonova@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1547-0123>

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.10.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2019



# Применение Милдроната в комплексном лечении гипертонической болезни у пациентов с ишемической болезнью сердца и его влияние на морфофункциональное состояние сердца и сосудов

В.П. Михин<sup>✉1</sup>, Ф.Е. Хлебодаров<sup>2</sup>, Д.А. Васильева<sup>1</sup>, Н.И. Громнацкий<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия;

<sup>2</sup>ОБУЗ «Железнодорожная городская больница №2» Комитета здравоохранения Курской области, Железнодорожск, Россия

✉mikhinvp@yandex.ru

## Аннотация

В статье рассмотрено влияние длительной сочетанной терапии Милдронатом с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента рамиприлом на функцию эндотелия и морфофункциональное состояние сердца и сосудов. В последнее время широкое распространение в кардиологической практике получили цитопротекторы, фармакодинамика которых характеризуется переключением энергообмена клетки с окисления жирных кислот на более выгодный с точки зрения экономии кислорода вариант метаболизма – преимущественную утилизацию глюкозы. В литературных источниках имеются многочисленные сообщения об эффективном применении цитопротекторов в комплексном лечении гипертонической болезни. Среди цитопротекторов реальные клинические эффекты описаны у препарата Милдронат. Учитывая, что процессы ремоделирования миокарда левого желудочка и сосудистой стенки сопровождаются активацией свободнорадикального окисления и нарушением энергетического обмена, а многие эффекты гипотензивных средств непосредственно реализуются через систему оксида азота и связаны с функцией сосудистого эндотелия, которые у больных гипертонической болезнью также имеют ряд нарушений, применение Милдроната в комплексном лечении данного заболевания у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) представляется оправданным.

**Цель.** Определение влияния Милдроната в сочетании с гипотензивной терапией ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента на выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка, его систолодиастолическую функцию, толщину комплекса интима–медиа общей сонной артерии, эндотелийзависимую вазодилатацию плечевой артерии у больных гипертонической болезнью в сочетании с ИБС.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 50 пациентов с гипертонической болезнью II стадии, средней степени тяжести. Больные были рандомизированы на 2 группы по 25 человек. С целью снижения артериального давления у них использовался рамиприл. Во всех группах в течение 3 нед проводилась монотерапия рамиприлом. С 21-х суток наблюдения в основной группе к лечению добавлялся Милдронат перорально в дозировке 500 мг 2 раза в сутки. Препарат применяли постоянно в течение первых 6 мес, затем курсами по 2 мес с перерывами по 2 мес, срок наблюдения составлял 24 мес. В контрольной группе осуществлялась монотерапия рамиприлом.

**Результаты.** Установлено, что использование Милдроната в сочетании с традиционной гипотензивной терапией ингибитором ангиотензинпревращающего фермента рамиприлом оказывало позитивное влияние на выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка, его систолодиастолическую функцию, степень эндотелиальной дисфункции, толщину комплекса интима–медиа общей сонной артерии, что свидетельствует о перспективности использования Милдроната в комплексном лечении гипертонической болезни у больных с ИБС. При этом эффекты Милдроната наиболее выражены при длительном систематическом применении препарата.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, цитопротекторы, Милдронат, рамиприл.

**Для цитирования:** Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е., Васильева Д.А., Громнацкий Н.И. Применение Милдроната в комплексном лечении гипертонической болезни у пациентов с ишемической болезнью сердца и его влияние на морфофункциональное состояние сердца и сосудов. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 68–73. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190699

Original Article

## Mildronate use in complex treatment of arterial hypertension in patients with ischemic heart disease and its influence on heart and vessels morphofunctional state

Vadim P. Mikhin<sup>✉1</sup>, Fedor E. Khlebodarov<sup>2</sup>, Diana A. Vasil'eva<sup>1</sup>, Nikolai I. Gromnatskii<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kursk State Medical University, Kursk, Russia;

<sup>2</sup>Zheleznogorsk City Hospital №2, Zheleznogorsk, Russia

✉mikhinvp@yandex.ru

## Abstract

The article discusses influence of long-term combined therapy including Mildronate and angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril at endothelium function and heart and vessels morphofunctional state. In recent time cytoprotectors pharmacodynamics of which is characterized by switching cell energy exchange from fatty acids acidification to a more advantageous for oxygen preservation metabolism way – predominant glucose utilization, became more widely used in clinical cardiology practice. At present there are multiple literature reports on effective cytoprotectors use in complex treatment of hypertension. Among cytoprotectors real clinical effects are described in Mildronate. Considering that remodeling processes of left ventricle myocardium and vessel wall are accompanied by free-radical oxidation activation and energy exchange disturbance, and many effects of antihypertensive medications are realized directly through nitrogen oxide system and are associated with vascular endothelium function which are affected in patients with hypertension, Mildronate use in complex treatment of this disorder in patients with ischemic heart disease (IHD) seems to be appropriate. **Aim.** To determine influence of Mildronate in combination with antihypertensive therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor on severity of left ventricle myocardium hypertrophy, its systolic and diastolic function, intima-media complex thickness in arteria carotis communis, and endothelium dependent vasodilation of brachial artery in patients with hypertension combined with IHD.

**Materials and methods.** The study included 50 patients with stage II hypertension of medium severity. The patients were randomized into 2 groups, 25 patients in each. Ramipril was used for blood pressure decrease. Monotherapy with ramipril was conducted in both groups for 3 weeks. From 21st day of follow-up peroral Mildronate 500 mg 2 times daily was added to the treatment in study group. The medication was used without interruption for 6 months and then in series of treatment for 2 months with 2 months intervals, the total follow-up period was 24 months. Control group patients received monotherapy with ramipril.

**Results.** It has been established that Mildronate use in combination with traditional antihypertensive therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril had positive impact on left ventricle hypertrophy severity, systolic and diastolic function, severity of endothelium dysfunction, and intima-media complex

thickness in arteria carotis communis that shows promise for Mildronate use in combined treatment of hypertension in patients with IHD. Also the effects of Mildronate use are most prominent after long-term systematic use.

**Key words:** arterial hypertension, ischemic heart disease, cytoprotectors, Mildronate, ramipril.

**For citation:** Mikhin V.P., Khlebodarov F.E., Vasil'eva D.A., Gromnatskii N.I. Mildronate use in complex treatment of arterial hypertension in patients with ischemic heart disease and its influence on heart and vessels morphofunctional state. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 68–73. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190699

Лечение гипертонической болезни (ГБ) по-прежнему остается актуальной проблемой современного здравоохранения. Повышение артериального давления (АД) у больных ГБ обычно сочетается с выраженной эндотелиальной дисфункцией, развивающийся при этом дисбаланс эндотелийзависимых вазодилатирующих и вазопрессорных систем усугубляет тяжесть артериальной гипертензии (АГ), усиливает нарушение периферической и центральной гемодинамики, что является ключевым фактором формирования гипертонического сердца, включающего гипертрофию миокарда левого желудочка (ЛЖ), его диастолическую и систолическую дисфункцию, существенно снижает эффективность гипотензивных средств, реализующих свои фармакологические свойства через эндотелиальные механизмы регуляции сосудистого тонуса. Другим важным патогенетическим фактором, способствующим прогрессированию АГ, считается усиление активности процессов свободнорадикального окисления в организме больных. Высокая концентрация пероксидов ускоряет распад оксида азота (NO), уменьшая его концентрацию в крови, что снижает вазодилатирующие возможности эндотелия сосудистой стенки [1–6].

Широкое распространение в кардиологической практике в последнее время получили цитопротекторы, фармакодинамика которых характеризуется переключением энергообмена клетки с окисления жирных кислот на преимущественную утилизацию глюкозы, что является более выгодным с точки зрения экономии кислорода вариантом метаболизма. Оптимизация клеточного энергообмена способна оказать позитивное влияние на функцию эндотелия. Кроме того, цитопротекторы обладают умеренными антиоксидантными свойствами, что может позволить уменьшить негативное воздействие оксидативного стресса на эндотелий сосудистой стенки [7–9].

В литературных источниках имеются многочисленные сообщения об эффективном применении цитопротекторов в комплексном лечении ГБ. Использование цитопротекторов у больных АГ оказывало позитивное влияние на процессы перекисного окисления липидов, эндотелиальную функцию, уровень АД, его суточный профиль, состояние сердца и сосудов [10–15].

Среди цитопротекторов реальные клинические эффекты описаны у препарата Милдронат – 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат, который подавляет синтез карнитина, активируя синтез NO за счет накопления  $\gamma$ -бутиробетаина, стимулирующего рецепторы к ацетилхолину, блокирует транспорт жирных кислот в митохондрии, стимулирует гексокиназу и пируватдегидрогеназу, активируя аэробное окисление глюкозы, предотвращая развитие ацидоза [8, 16–25]. При использовании Милдроната в митохондриях не увеличивается концентрация промежуточных продуктов метаболизма жирных кислот, которые могут служить источником образования токсических липопероксидов, активируя свободнорадикальные процессы [26].

Учитывая, что процессы ремоделирования миокарда ЛЖ и сосудистой стенки сопровождаются активацией свободнорадикального окисления и нарушением энергетического обмена, а многие эффекты гипотензивных средств связаны с функцией сосудистого эндотелия и непосредственно реализуются через систему NO, применение Милдроната в комплексном лечении ГБ у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) представляется оправданным.

Целью работы явилось определение влияния Милдроната в сочетании с гипотензивной терапией ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) на выраженность гипертрофии миокарда ЛЖ, его систолическую функцию, толщину комплекса интима–медиа (КИМ) общей сонной артерии, эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) плечевой артерии у больных ГБ в сочетании с ИБС.

## Материалы и методы

Под наблюдением находились 50 пациентов (33 мужчины и 17 женщин) с ГБ II стадии, средней степени тяжести. Возраст больных составлял от 42 до 63 лет, гипертонический анамнез – от 4 до 9 лет. Перед включением в исследование у всех участников проводилось комплексное обследование с целью установления степени сердечно-сосудистого риска, поражения органов-мишеней, наличия сопутствующих заболеваний и симптоматической АГ. У включенных в исследование больных АГ присутствовали гипертрофия миокарда ЛЖ, а также ИБС, стабильная стенокардия напряжения I функционального класса. Пациенты имели очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. У большинства пациентов имела место гиперхолестеринемия, корригируемая до целевого уровня диетой и умеренными дозами статинов (аторвастатин 20 мг/сут). Больные с выраженной гиперхолестеринемией (общий холестерин выше 6,2 ммоль/л) в исследование не включались. Не менее чем за 10 дней до начала лечения пациенты не принимали антигипертензивных препаратов.

Больные были рандомизированы на 2 группы по 25 человек. Во всех группах в течение 3 нед проводилась монотерапия рамиприлом (5–10 мг/сут) с целью титрования дозы препарата и коррекции АД. Суточные дозы препарата определялись гипотензивным эффектом, который оценивался по достижении целевых значений АД. Явная неэффективность рамиприла служила основанием для исключения больного из исследования. С 21-х суток наблюдения в основной группе к лечению добавлялся Милдронат перорально в дозе 500 мг 2 раза в сутки. Препарат применяли постоянно в течение первых 6 мес, затем курсами по 2 мес с перерывами по 2 мес, срок наблюдения составлял 24 мес. В контрольной группе проводилась монотерапия рамиприлом.

До начала лечения, через 6, 24 мес после начала лечения у пациентов выполнялась эхокардиография (Toshiba Xario SSA-660A, Япония). Определялся индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), соотношения максимальной скорости трансмитрального потока в фазы раннего и позднего наполнения (Е/А), фракции выброса (ФВ) ЛЖ. Проводилась доплерэхография с оценкой эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией и определением толщины КИМ [27, 28]. Диаметр плечевой артерии измерялся до окклюзии и через 60 с после прекращения компрессии [29].

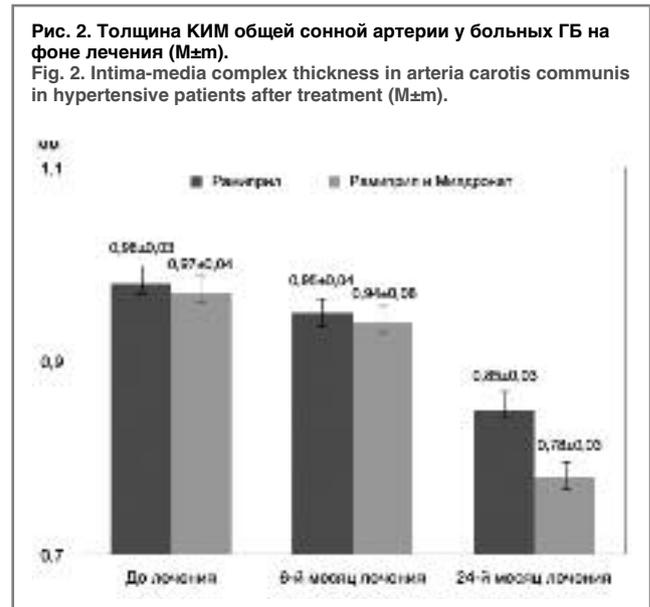
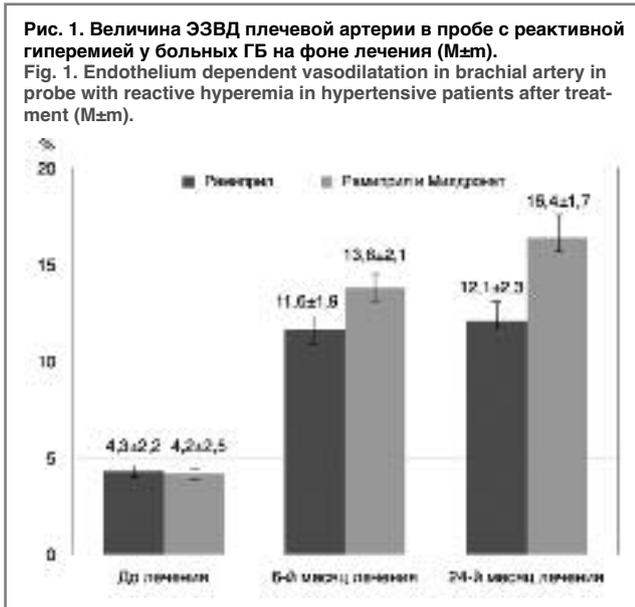
## Результаты и обсуждение

Группы до начала исследования не имели статистически значимых отличий по всем изучаемым параметрам.

В течение 2 лет наблюдения из контрольной группы были 7 человек. У 1 пациента развился мелкоочаговый инфаркт миокарда, у 3 отмечалось прогрессирование заболевания, у 3 больных зафиксировано появление сопутствующих заболеваний, потребовавшее изменения терапии. В основной группе из исследования были 4 человека: у 2 отмеча-

Динамика некоторых параметров эхокардиографии у больных ГБ на фоне лечения (M±m) Some echocardiography parameters dynamics in hypertensive patients after treatment (M±m)				
	Используемый препарат	До лечения	6-й месяц	24-й месяц
Рамиприл	ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	144,2±3,1	141,9±3,9	131,3±3,1*
	Е/А	0,97±0,03	1,21±0,03*	1,24±0,04*
	ФВ, %	62,7±1,8	64,7±1,2	66,2±1,1*
Рамиприл и Милдронат	ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	142,8±2,5	134,7±3,0*	124,3±2,9*
	Е/А	0,98±0,03	1,29±0,03*	1,59±0,04*
	ФВ, %	62,4±1,8	66,4±1,0*	67,9±1,1*

\* $p < 0,05$  в сравнении с исходным уровнем.  
\* $p < 0,05$  compared with baseline.



лось развитие сопутствующих заболеваний, 2 – назначена комбинированная гипотензивная терапия 2 или 3 гипотензивными препаратами.

В основной группе в процессе лечения у 5 человек первоначальная доза рамиприла была снижена, у 4 – увеличена. В контрольной группе увеличение дозы рамиприла потребовалось у 7 человек, у 3 пациентов – дозировка рамиприла уменьшена.

Важным показателем, отражающим степень поражения сосудистого русла, является выраженность эндотелиальной дисфункции. Она считается предиктором развития ангиопатий и атеросклероза и определяет степень эффективности гипотензивных препаратов, реализующих свои свойства через систему NO. У всех больных, включенных в исследование, в исходном состоянии отмечалось нарушение функциональной способности сосудистого эндотелия генерировать NO, что проявлялось снижением ЭЗВД плечевой артерии.

К 6-му месяцу терапии степень ЭЗВД плечевой артерии увеличилась ( $p < 0,05$ ) в обеих группах: в 2,7 раза при лечении рамиприлом, 3,3 – рамиприлом и Милдронатом (рис. 1). При дальнейшем наблюдении в контрольной группе роста ЭЗВД плечевой артерии не отмечалось. В основной группе к 24-му месяцу лечения ЭЗВД плечевой артерии увеличилась в 3,9 раза по сравнению с исходными показателями ( $p < 0,05$ ). Число больных с недостаточным приростом (<10%) диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, свидетельствующим о дисфункции эндотелия, в контрольной группе к 6-му месяцу лечения составило 8 человек, к 24-му месяцу – 7. В группе, где применялся рамиприл с Милдронатом, к 6-му месяцу лечения число больных с дисфункцией эндотелия составило 6 человек, к 24-му месяцу – 3.

Таким образом, монотерапия рамиприлом и комбинированное лечение рамиприлом и Милдронатом приводили к коррекции дисфункции эндотелия, но наибольший эффект, особенно при длительном применении, отмечался при сочетанном использовании рамиприла и Милдроната.

Поражение сосудистого артериального русла как органически характеризует толщину КИМ. В обеих группах уменьшение толщины КИМ выявлено к 24-му месяцу исследования, что, вероятно, обусловлено корригирующим влиянием ИАПФ на эндотелиальную дисфункцию – ведущую причину сосудистого ремоделирования [30] (рис. 2). При этом в группе, где применялись рамиприл и Милдронат, отмечалось более выраженное ( $p < 0,05$ ) уменьшение толщины КИМ (19,6%), чем в группе, где проводилась монотерапия рамиприлом (13,3%), что, возможно, объясняется позитивным влиянием Милдроната на эндотелий сосудистой стенки, а также цитопротективным воздействием препарата на гладкомышечные клетки сосудов [26, 31].

Важным и чувствительным параметром, характеризующим процессы ремоделирования миокарда ЛЖ, является степень диастолической дисфункции, которую можно оценить по отношению соотношения фаз трансмитрального потока. Отношение Е/А к 6-му месяцу лечения увеличилось во всех группах ( $p < 0,05$ ); см. таблицу, однако у пациентов, получавших рамиприл и Милдронат, отмечалось более выраженное ( $p < 0,05$ ) увеличение отношения Е/А (на 31,6%), чем при монотерапии рамиприлом (24,7%). К 24-му месяцу терапии отношение Е/А в контрольной группе не изменилось, а в основной – увеличилось на 62,2% ( $p < 0,05$ ).

В основной группе к 6-му месяцу лечения уменьшился ( $p < 0,05$ ) на 5,7% ИММЛЖ, характеризующий выраженность гипертрофии миокарда ЛЖ (см. таблицу). К 24-му месяцу лечения снижение параметра отмечалось в обеих груп-

пах ( $p < 0,05$ ), но в основной отмечалась более выраженная динамика (13,0%), чем в контрольной (9,0%).

Увеличение ФВ ЛЖ ( $p < 0,05$ ) в группе, где применялись рамиприл с Милдронатом, отмечалось к 6-му месяцу лечения (6,4%). К 24-му месяцу наблюдения ФВ увеличилась на 8,8% (см. таблицу). В контрольной группе увеличение ФВ было выражено в меньшей степени, чем в основной группе ( $p < 0,05$ ), и составило лишь 4,0%.

Позитивное воздействие на диастолическую и систолическую дисфункцию, выраженность гипертрофии миокарда ЛЖ показано в литературе для ИАПФ [31–33]. Добавление к гипотензивной терапии Милдроната способствует усилению позитивного влияния рамиприла на внутрисердечную гемодинамику, что, возможно, обусловлено цитопротективными эффектами препарата в отношении кардиомиоцитов [24, 26, 34–37]. В ряде работ показана эффективность цитопротекторов у больных с ИБС при диастолической и систолической дисфункции ЛЖ, что обусловлено их позитивным влиянием на энергообмен клетки [35–37]. Возможно, важную роль при этом играют антиоксидантные и эндотелийпротективные свойства Милдроната, результатом которых являются уменьшение активности процессов свободнорадикального окисления и увеличение биодоступности NO, восстановление нормальной функции сосудистого эндотелия, деремоделирование сосудистой стенки, снижение постнагрузки [38]. Полученные результаты свидетельствуют о эндотелийпротективной активности Милдроната, которая проявляется на фоне применения рамиприла [39].

## Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования цитопротектора Милдроната с ИАПФ рамиприлом у больных ГБ в сочетании с ИБС. Сочетанная терапия оказывает позитивное влияние на выраженность гипертрофии миокарда ЛЖ, его систолическую и диастолическую функцию, корректирует эндотелиальную дисфункцию, уменьшает толщину КИМ. При этом эффекты Милдроната наиболее выражены при длительном систематическом применении препарата.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература/References

1. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Международ. мед. журн.* 2001; 3: 9–14.  
[Buval'tsev V.I. Disfunktsiia endoteliiia kak novaia kontseptsiiia profilaktiki i lecheniia serdechno-sosudistykh zabolevanii. *Mezhdunar. med. zhurn.* 2001; 3: 9–14 (in Russian).]
2. Грацианский Н.А. Предупреждение обострений коронарной болезни сердца. Вмешательство с недоказанным клиническим эффектом: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антиоксиданты. *Кардиология.* 1998; 6: 4–19.  
[Gratsianskii N.A. Preduprezhdenie obostrenii koronarnoi bolezni serdtsa. Vmeshatel'stvo s nedokazannym klinicheskim efektom: inhibitory angiotenzinprevrashchaiushchego fermenta i antioksidanty. *Kardiologiya.* 1998; 6: 4–19 (in Russian).]
3. Некрутенко Л.А., Агафонов А.В., Лыкова Д.А. Дисфункция эндотелия и возможности ее коррекции индапамидом-ретард у больных артериальной гипертензией пожилого возраста. *Артериальная гипертензия.* 2004; 10 (1): 28–32.  
[Nekrutenko L.A., Agafonov A.V., Lykova D.A. Disfunktsiia endoteliiia i vozmozhnosti ee korrektsii indapamidom-retard u bol'nykh arterial'noi gipertenziei pozhilogo vozrasta. *Arterial'naia gipertenzia.* 2004; 10 (1): 28–32 (in Russian).]
4. Моисеева О.М., Александрова Л.А., Емельянов И.В. и др. Роль оксида азота и его метаболитов в регуляции сосудистого тонуса при гипертонической болезни. *Артериальная гипертензия.* 2003; 9 (6): 202–5.  
[Moiseeva O.M., Aleksandrova L.A., Emel'ianov I.V. et al. Rol' oksida azota i ego metabolitov v reguliatsii sosudistogo tonusa pri gipertonicheskoi bolezni. *Arterial'naia gipertenzia.* 2003; 9 (6): 202–5 (in Russian).]

5. Шлякто Е.В., Моисеева О.М. Клеточные аспекты ремоделирования сосудов при артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2002; 2: 45–9. [Shliakhto E.V., Moiseeva O.M. Kletochnye aspekty remodelirovaniia sosudov pri arterial'noi gipertenzii. Arterial'naia gipertenzia. 2002; 2: 45–9 (in Russian).]
6. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in hypertension. J Hypertens (Suppl.) 1996; 14 (5): 83–93.
7. Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Михин В.П. и др. Антиоксиданты – цитопротекторы в кардиологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004; 6. Ч. 2: 66–74. [Golikov A.P., Polumiskov V.Iu., Mikhin V.P. et al. Antioksidanty – tsitoprotektory v kardiologii. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2004; 6. Ch. 2: 66–74 (in Russian).]
8. Михин В.П., Поздняков Ю.М., Хлебодаров Ф.Е., Кольцова О.Н. Милдронат в кардиологической практике – итоги, новые направления, перспективы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 11 (1): 95–102. [Mikhin V.P., Pozdniakov Iu.M., Khleboarov F.E., Kol'tsova O.N. Mildronat v kardiologicheskoi praktike – itogi, novye napravleniia, perspektivy. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2012; 11 (1): 95–102 (in Russian).]
9. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П., Полумисков В.Ю. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами. Лечащий врач. 2003; 4: 70–4. [Golikov A.P., Boitsov S.A., Mikhin V.P., Polumiskov V.Iu. Svobodnoradikal'noe okislenie i serdechno-sosudistaia patologii: korrektsiia antioksidantami. Lechashchii vrach. 2003; 4: 70–4 (in Russian).]
10. Гейченко В.П., Курята А.В., Мужчиц О.В. Возможности использования метаболического корректора милдроната в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией. Медицина неотложных состояний. 2007; 1 (8): 73–8. [Geichenko V.P., Kuriata A.V., Muzhchil' O.V. Vozmozhnosti ispol'zovaniia metabolicheskogo korektora mildronata v kompleksnom lechenii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti s sokhranennoi sistolicheskoi funktsiei. Meditsina neotlozhnykh sostoianii. 2007; 1 (8): 73–8 (in Russian).]
11. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Врублевский А.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2000; 6: 69–74. [Karpov R.S., Koshel'skaia O.A., Vrublevskii A.V. et al. Klinicheskaiia effektivnost' i bezopasnost' mildronata pri lechenii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti u bol'nykh ishemicheskoi bolezniu serdtsa. Kardiologiya. 2000; 6: 69–74 (in Russian).]
12. Голиков А.П., Лукьянов М.М., Рябинин В.А. и др. Мексикор в комплексном лечении и профилактике кризов у больных гипертонической болезнью. Клини. исследования лекарственных средств в России. 2003; 3–4: 56–9. [Golikov A.P., Luk'ianov M.M., Riabinin V.A. et al. Meksikor v kompleksnom lechenii i profilaktike krizov u bol'nykh gipertoniicheskoi bolezniu. Klin. issledovaniia lekarstvennykh sredstv v Rossii. 2003; 3–4: 56–9 (in Russian).]
13. Полумисков В.Ю., Голиков А.П., Михин В.П. Кардиопротекторы мексикор и эмоксипин при лечении гипертонического криза. Рязанский мед. вестн. 2004; 21: 14–8. [Polumiskov V.Iu., Golikov A.P., Mikhin V.P. Kardioprotektory meksikor i emoksipin pri lechenii gipertoniicheskogo kriza. Riazanskii med. vestn. 2004; 21: 14–8 (in Russian).]
14. Хубеева Д.М., Ховаева Я.Б. Влияние триметазидина на массу миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией. Естественные и гуманитарные науки. Томский гос. ун-т, Сиб. гос. мед. ун-т. 2005; 2 (5): 62. [Khubeeva D.M., Khovaeva Ia.B. Vliianie trimetazidina na massu miokarda levogo zheludochka u bol'nykh arterial'noi gipertenziei. Estestvoznaniie i gumanizm. Sb. nauchnykh rabot. Tomskii gos. un-t. Sib. gos. med. un-t. 2005; 2 (5): 62 (in Russian).]
15. Михин В.П., Болдина Н.В., Черныгина М.А. и др. Эффективность кардиоцитопротектора мексикор в составе комплексной терапии больных с острой церебральной дисциркуляцией на фоне артериальной гипертонии. Ангiology и сосудистая хирургия. 2008; 14 (4): 43–8. [Mikhin V.P., Boldina N.V., Chernyatina M.A. et al. Effektivnost' kardiotsitoprotektora meksikor v sostave kompleksnoi terapii bol'nykh s ostroi tserbral'noi distsirkulatsiei na fone arterial'noi gipertonii. Angiologiya i sosudistaia khirurgiia. 2008; 14 (4): 43–8 (in Russian).]
16. Арутюнов Г.П., Дмитриев Д.В., Мелентьев А.С. Опыт применения препарата милдронат для лечения острого инфаркта миокарда. Клини. геронтология. 1996; 1: 3–7. [Arutunov G.P., Dmitriev D.V., Melent'ev A.S. Opyt primeneniia preparata mildronat dlia lechenia ostrogo infarkta miokarda. Klin. gerontologiya. 1996; 1: 3–7 (in Russian).]
17. Веверис М.М., Цируле Х.З. Исследование антиаритмической активности милдроната. Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. 1991; 19: 23–9. [Veveris M.M., Tsirole Kh.Z. Issledovanie antiaritmicheskoi aktivnosti mildronata. Eksperimental'naia i klinicheskaiia farmakoterapiia. 1991; 19: 23–9 (in Russian).]
18. Люсов В.А., Савчук В.И., Дудаев В.А. и др. Влияние милдроната на электрическую стабильность миокарда. Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. 1991; 19: 153–8. [Liusov V.A., Savchuk V.I., Dudaev V.A. et al. Vliianie mildronata na elektricheskuiu stabil'nost' miokarda. Eksperimental'naia i klinicheskaiia farmakoterapiia. 1991; 19: 153–8 (in Russian).]
19. Калвиныш И. Метаболизм миокарда и ишемия. Материалы I международной медицинской научно-практической конференции «Метаболическая терапия и применение милдроната в клинической практике» (18–20 апреля 2003 г.). Ялта: Grindex, 2003; с. 16. [Kalvin'sh I. Myocardial metabolism and ischemia. Materials of the I international medical scientific-practical conference "Metabolic therapy and the use of mildronate in clinical practice" (April 18–20, 2003). Yalta: Grindex, 2003; p. 16 (in Russian).]
20. Минко А.И., Бараненко А.В. Применение цитопротектора милдронат в комплексной терапии алкогольной зависимости. Украинский вестник психоневрологии. 2006; 14. Вып. 2: 99–103. [Minko A.I., Baranenko A.V. Primenenie tsitoprotektora mildronat v kompleksnoi terapii alkoholnoi zavisimosti. Ukrain'skii visnik psikhonevrologii. 2006; 14. Vyp. 2: 99–103 (in Russian).]
21. Михин В.П., Савельева В.В. Роль кардиоцитопротекторов в терапии хронической сердечной недостаточности ишемического генеза. Рос. кардиол. журн. 2009; 1: 49–56. [Mikhin V.P., Savel'eva V.V. Rol' kardiotsitoprotektorov v terapii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti ishemicheskogo geneza. Ros. kardiologich. zhurn. 2009; 1: 49–56 (in Russian).]
22. Мкртчян В.Р. Клиническая фармакология средств, улучшающих энергетический метаболизм миокарда. Учебное пособие. М.: МЗ России, 2003. [Mkrтчian V.R. Klinicheskaiia farmakologiya sredstv, uluchshaiushchikh energeticheskii metabolism miokarda. Uchebnoe posobie. Moscow: MZ Rossii, 2003 (in Russian).]
23. Skarda I, Dzerve V, Klincare D et al. Changes of the patients common state and hemodynamic parameters due to the long-term Mildronate treatment of congestive heart failure. 1st Intern. Meet. "Heart Failure '95": Abstr. (Apr. 1–4 1995, Amsterdam); p. 10.
24. Hanaki Y, Sugiyama S, Ozawa T. Effect of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate, gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on isoproterenol-induced mitochondrial dysfunction. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 1999; 64: 157–60.
25. Mildronate (Quaterin) Antianginal, Antiischemic Agent. Drugs Fut 1996; 21 (1): 87.
26. Калвиныш И.Я. Милдронат и триметазидин: сходство и различие в их действии. Рига: Grindex, 2001. [Kalvin'sh I.Ia. Mildronate and trimetazidine: similarities and differences in their action. Riga: Grindex, 2001 (in Russian).]
27. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111–5.
28. Некрутенко Л.А., Агафонов А.В., Лыкова Д.А. Дисфункция эндотелия и возможности ее коррекции индапамидом-ретард у больных артериальной гипертензией пожилого возраста. Артериальная гипертензия. 2004; 10 (1): 28–32. [Nekrutenko L.A., Agafonov A.V., Lykova D.A. Disfunktsiia endoteliia i vozmozhnosti ee korrektsii indapamidom-retard u bol'nykh arterial'noi gipertenziei pozhilogo vozrasta. Arterial'naia gipertenzia. 2004; 10 (1): 28–32 (in Russian).]
29. Марцинкевич Г.И., Ковалев И.А., Ким В.Н., Филиппов Г.П. Сравнительная характеристика результатов функциональных проб, используемых в неинвазивной оценке функции эндотелия. Сиб. мед. журн. 2001; 1: 27–9. [Martsinkevich G.I., Kovalev I.A., Kim V.N., Filippov G.P. Sravnitel'naiia kharakteristika rezul'tatov funktsional'nykh prob, ispol'zuemykh v neinvazivnoi otsenke funktsii endoteliia. Sib. med. zhurn. 2001; 1: 27–9 (in Russian).]
30. Pepine CJ, Celermajer DS, Drexler H. Vascular health as a therapeutic target in cardiovascular disease. USA, Florida, Gainesville: University of Florida, 1998.
31. Маколкин В.И., Осадчий К.К. Роль миокардиальной цитопroteкции в оптимизации лечения ишемической болезни сердца. Consilium Medicum. 2004; 6 (5). [Makolkin V.I., Osadchii K.K. Rol' miokardial'noi tsitoproteksii v optimizatsii lecheniia ishemicheskoi bolezni serdtsa. Consilium Medicum. 2004; 6 (5) (in Russian).]
32. Маколкин В.И. Сходство патогенеза артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца – одно из условий единого подхода к терапии. Артериальная гипертензия. 2005; 11 (2): 90–4. [Makolkin V.I. Skhodstvo patogenez a arterial'noi gipertenzii i ishemicheskoi bolezni serdtsa – odno iz uslovii edinogo podkhoda k terapii. Arterial'naia gipertenzia. 2005; 11 (2): 90–4 (in Russian).]
33. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Consilium Medicum. 2001; 3 (2): 61–5. [Ageev F.T., Ovchinnikov A.G., Mareev V.Iu., Belenkov Iu.N. Endoteliial'naiia disfunktsiia i serdechnaia nedostatochnost': patogeneticheskaiia sviaz' i vozmozhnosti terapii ingibitorami angiotenzinprevrashchaiushchego fermenta. Consilium Medicum. 2001; 3 (2): 61–5 (in Russian).]
34. Савельева В.В., Михин В.П., Николенко Т.А. и др. Влияние мексикора на диастолическую функцию левого желудочка больных хронической сердечной недостаточностью на фоне изометрической нагрузки. Нижегородский мед. журн. 2006; 5: 143–7. [Savel'eva V.V., Mikhin V.P., Nikolenko T.A. et al. Vliianie meksikora na diastolicheskuiu funktsiiu levogo zheludochka bol'nykh khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti na fone izometricheskoi nagruzki. Nizhegorodskii med. zhurn. 2006; 5: 143–7 (in Russian).]
35. Голоколенова Г.М. Опыт применения милдроната у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической недостаточностью. Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. 1991; 19: 159–63.

- [Golokolenova G.M. Opyt primeneniia mildronata u bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa, oslozhnennoi khronicheskoi nedostatochnost'iu. Eksperimental'naia i klinicheskaia farmakoterapiia. 1991; 19: 159–63 (in Russian).]
36. Савельева В.В., Михин В.П., Николенко Т.А. Влияние мексикора на физическую толерантность и структуру диастолического наполнения левого желудочка на фоне статической нагрузки у больных хронической сердечной недостаточностью. Курский научно-практический вестн. «Человек и его здоровье». 2006; 1: 65–72.  
[Savel'eva V.V., Mikhin V.P., Nikolenko T.A. Vliianie meksikora na fizicheskuu tolerantnost' i strukturu diastolicheskogo napolneniia levogo zheludochka na fone staticheskoi nagruzki u bol'nykh khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu. Kurskii nauchno-prakticheskii vestn. "Chelovek i ego zdorov'e". 2006; 1: 65–72 (in Russian).]
37. Сорока Н.Ф., Ласкина О.В., Борис А.М. и др. Эффективен ли милдронат в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца? Рецепт. 2000; 5: 131–4.  
[Soroka N.F., Laskina O.V., Boris A.M. et al. Effektivn li mildronat v kompleksnom lechenii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti u bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa? Retsept. 2000; 5: 131–4 (in Russian).]
38. Стаценко М.Е., Евтерева Е.Д., Туркина С.В. и др. Новые возможности мексикора в лечении хронической сердечной недостаточности. Рос. кардиологич. журн. 2010; 15 (6): 28–33.  
[Statsenko M.E., Evtereva E.D., Turkina S.V. et al. Novye vozmozhnosti meksikora v lechenii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. Ros. kardiologich. zhurn. 2010; 15 (6): 28–33 (in Russian).]
39. Прибылова Н.Н., Беззубцева М.В., Прибылов С.А. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных гипертонической болезнью в остром периоде ишемического инсульта. Трудный пациент. 2016; 14 (6–7): 17–20.  
[Pribylova N.N., Bezzubtseva M.V., Pribylov S.A. et al. Endotelial'naia disfunktsiia u bol'nykh gipertonicheskoi bolezni'u v ostrom periode ishemicheskogo insul'ta. Trudnyi patsient. 2016; 14 (6–7): 17–20 (in Russian).]

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Михин Вадим Петрович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней №2 ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: mikhinvp@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5398-9727>

**Хлебодаров Федор Евгеньевич** – д-р мед. наук, зам. глав. врача по клинико-экспертной работе ОБУЗ «Железногорская городская больница №2»

**Васильева Диана Ароновна** – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней №2 ФГБОУ ВО КГМУ

**Громнацкий Николай Ильич** – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней №2 ФГБОУ ВО КГМУ

**Vadim P. Mikhin** – D. Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University. E-mail: mikhinvp@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5398-9727>

**Fedor E. Khlebodarov** – D. Sci. (Med.), Zheleznogorsk City Hospital №2

**Diana A. Vasil'eva** – Cand. Sci. (Med.), Kursk State Medical University

**Nikolai I. Gromnatskii** – D. Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2019

# Место антагонистов рецепторов эндотелина в лечении легочной гипертензии

Н.А. Шостак, А.А. Клименко, Д.Ю. Андрияшкина<sup>✉</sup>, Н.А. Демидова

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия  
✉andryashkina.darya@yandex.ru

## Аннотация

В статье представлены новые данные о применении антагонистов рецепторов эндотелина (АРЭ) в лечении больных различными вариантами легочной гипертензии. Описаны механизмы действия препаратов, приведены результаты клинических исследований по изучению их эффективности и безопасности, перспективы применения АРЭ в клинической практике. АРЭ являются одними из наиболее изученных классов препаратов, рекомендованных к применению у больных идиопатической легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), ЛАГ вследствие системной склеродермии и при синдроме Эйзенменгера уже при начальных стадиях легочной гипертензии. Показано, что эта группа препаратов положительно влияет на функциональные, клинические, и гемодинамические параметры, увеличивает продолжительность и качество жизни этой тяжелой группы больных. Препараты эффективны как в монотерапии, так и при комбинированном лечении. По сравнению с другими ЛАГ-специфическими препаратами, наибольшую доказательную базу по количеству рандомизированных клинических исследований имеет бозентан, единственный в России препарат, который зарегистрирован в том числе для лечения детей. Согласно данным российского регистра больных ЛАГ среди АРЭ 31,6% больных получают бозентан, 3,6% – амбризентан, 2,1% – мацитентан. Бозентан занимает 2-е место по частоте назначения при ЛАГ после силденафила – 31,6 и 54,5% соответственно.

**Ключевые слова:** легочная гипертензия, патогенетические механизмы формирования легочной гипертензии, лечение легочной артериальной гипертензии, антагонисты рецепторов эндотелина, бозентан, мацитентан.

**Для цитирования:** Шостак Н.А., Клименко А.А., Андрияшкина Д.Ю., Демидова Н.А. Место антагонистов рецепторов эндотелина в лечении легочной гипертензии. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 74–80. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190424

## Review

# Endothelin receptor antagonists in pulmonary hypertension treatment

Nadezhda A. Shostak, Alesia A. Klimenko, Darya Iu. Andryashkina<sup>✉</sup>, Natalia A. Demidova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia  
✉andryashkina.darya@yandex.ru

## Abstract

The article presents new data on the use of endothelin receptor antagonists (ERA) in treatment of patients with different variants of pulmonary hypertension. The medications mechanisms of action are described and results of clinical studies on effectiveness and safety of the medications, perspectives on ERA use in clinical practice are presented. ERA is one of the best studied class of medications recommended for use in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension (PAH), PAH associated with generalized scleroderma and in Eisenmenger's syndrome in early stages of pulmonary hypertension. It was shown that this group of medications had a positive effect on functional, clinical and hemodynamic parameters, and increases life expectancy and quality of life in these serious cases. These medications are effective not only as monotherapy but also in combination treatment. Among medications for PAH treatment bosentan has the best evidence-based results according to the number of randomized clinical trials. It is the only medication from this group registered in Russia for children treatment. According to Russian register data among ERA in PAH patients 31.6% of patients use bosentan, 3.6% – ambrisentan, and 2.1% – macitentan. Bosentan is the second medication after sildenafil that is being used in PAH, in 31.6 and 54.5% of patients, respectively.

**Key words:** pulmonary hypertension, pathogenic mechanisms of pulmonary hypertension development, pulmonary arterial hypertension treatment, endothelin receptor antagonists, bosentan, macitentan.

**For citation:** Shostak N.A., Klimenko A.A., Andryashkina D.Iu., Demidova N.A. Endothelin receptor antagonists in pulmonary hypertension treatment. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 74–80. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190424

## Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) объединяет в себе группу заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением давления в легочной артерии (ДЛА) и легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), что приводит к развитию правожелудочковой недостаточности и преждевременной гибели больных [1, 2]. В 2015 г. на конгрессе Европейского общества кардиологов принята новая версия рекомендаций по диагностике и лечению ЛГ, предложенная экспертами Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества [3]. Согласно современным рекомендациям диагноз ЛГ устанавливается при уровне среднего ДЛА > 25 мм рт. ст. в покое, оцененном при проведении катетеризации правых отделов сердца [4]. Гемодинамическая классификация включает в себя характеристики пре-, посткапиллярной, изолированной посткапиллярной, комбинированной пост- и прекапиллярной ЛГ и распределение в зависимости от этого клинических групп ЛГ (табл. 1). В обновленной клинической классификации (табл. 2) по-прежнему выделяют 5 групп ЛГ, разделение которых основано на общности патофизиологических и гемодинамических характеристик, а также единых подходах к лечению [3].

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) относится к прекапиллярному варианту ЛГ, включающему в себя идиопатическую

ЛАГ (ИЛАГ), которая ассоциирована с системным прогрессирующим склерозом, системной красной волчанкой, смешанным заболеванием соединительной ткани, семейными формами и др. Распространенность разных форм ЛАГ варьирует от 6,6 до 15 случаев (по некоторым источникам – до 60) на 1 млн человек, по данным различных регистров. Заболеваемость ЛАГ составляет от 1,1 до 2,4 случая (в некоторых источниках – до 10) на 1 млн человек в год [5].

## Патогенетические механизмы формирования ЛАГ

Если ранее считалось, что ЛАГ является следствием нарушенного сосудистого тонуса в результате дисбаланса вазоконстриктивных и вазодилатирующих медиаторов, то в последние годы стало очевидным, что основной характеристикой патологического процесса является ремоделирование мелких легочных сосудов и артериол [6]. Легочное сосудистое ремоделирование представляет собой комплексный процесс, включающий клеточную пролиферацию, миграцию клеток, гипертрофию, нарушение апоптоза, продукции и деградации межклеточного матрикса. Это определяет интерес к лекарственным препаратам, которые способны обладать не только сосудорасширяющим, но также и антипролиферативным и антиремоделирующим эффектами.

Таблица 1. Классификация ЛГ Table 1. Pulmonary hypertension classification	
ЛАГ	Идиопатическая (первичная) Наследственная Ген BMPR2 Другие Индукционная приемом лекарств и токсинов Ассоциированная с: • СЗСТ • ВИЧ-инфекцией • портальной гипертензией • врожденными пороками сердца (синдром Эйзенменгера) • шистосомозом
Веноокклюзионная болезнь легких и легочный капиллярный гемангиоматоз	Идиопатическая Наследуемая EIF2AK4 Другие Индукционная приемом лекарств и токсинов Ассоциированная: • СЗСТ • ВИЧ-инфекция
<i>Стойкая ЛГ новорожденных</i>	
ЛГ, ассоциированная с поражением левых отделов сердца	Систолическая дисфункция ДД Поражения клапанного аппарата сердца Врожденная/приобретенная обструкция приносящего/выносящего тракта Врожденный/приобретенный стеноз легочных вен
ЛГ, ассоциированная с болезнями легких и/или гипоксемией	Хроническая обструктивная болезнь легких Инфекционные заболевания легких Другие заболевания легких Нарушения дыхания во время сна Альвеолярная гиповентиляция Высокогорная ЛГ Пороки развития легких
ЛГ, развившаяся вследствие хронических эмболических и/или тромботических заболеваний	ХТЭЛГ Другие обструкции ЛА Ангиосаркома Другие внутрисосудистые опухоли Артериит Врожденные аномалии (стенозы ЛА) Паразитарные заболевания
ЛГ неизвестного или смешанного генеза	Миелопролиферативные заболевания, спленэктомия, хроническая гемолитическая анемия Системные заболевания: саркоидоз, гистиоцитоз Х, лимфангиолейомиоматоз Метаболические расстройства: с нарушением обмена гликогена, патология щитовидной железы, болезнь Гоше Другие: опухольная обструкция, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность, сегментарная ЛГ
Примечание. ДД – диастолическая дисфункция.	

Точные процессы, которые являются пусковыми факторами патологических изменений при ЛАГ, до сих пор неизвестны. Иницирует процесс дисфункция легочных сосудов, приводящая к дисбалансу вазоактивных субстанций

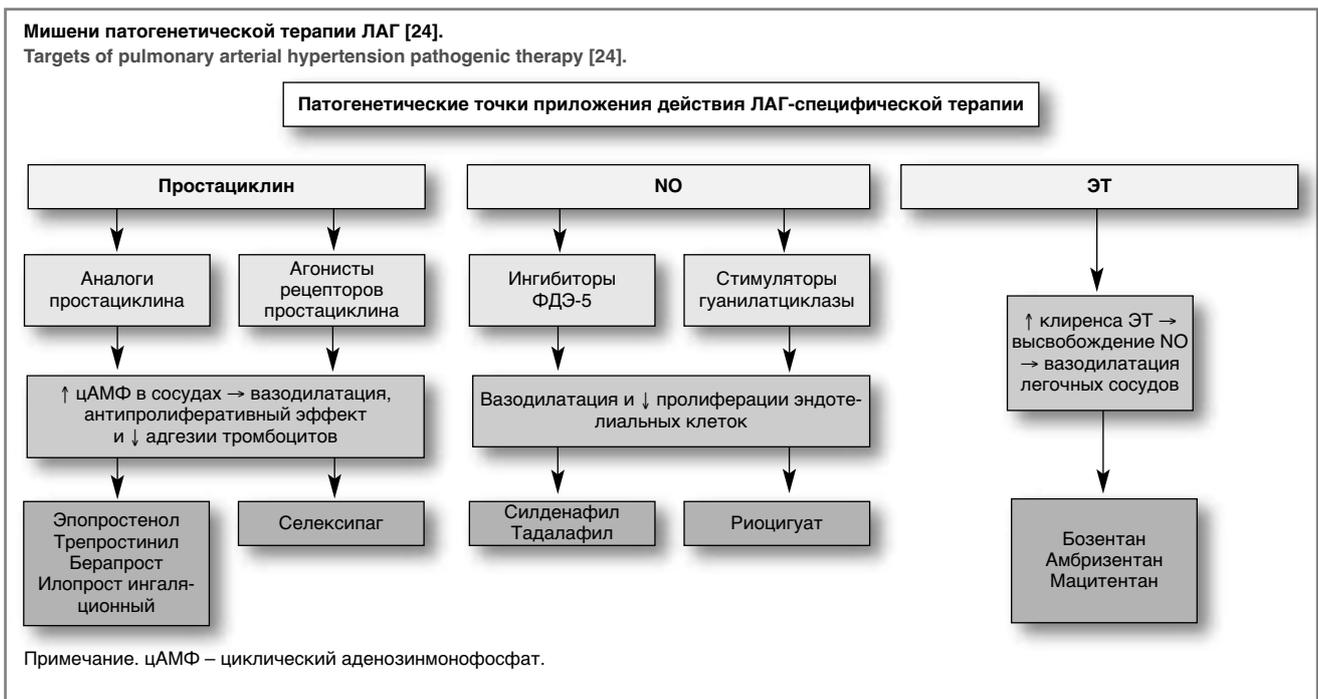
и факторов пролиферации. Эндотелиальная дисфункция нарушает синтез вазодилаторов и антипролиферативных веществ, таких как оксид азота (NO) и простагландин, увеличивается экспрессия вазоконстрикторов и пролиферативных веществ, таких как эндотелин (ЭТ)-1 и тромбосан А<sub>2</sub>. Это ведет к ремоделированию сосудов мелкого и среднего калибра: пролиферации клеток интимы и меди, в адвентиции повышается выработка внеклеточного матрикса. Важную роль в формировании ЛАГ могут иметь воспалительные клетки и тромбоциты, способствующие легочной вазоконстрикции и повышению ЛСС через процессы тромбообразования [7, 8]. При системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ) ЛГ может быть обусловлена как пролиферативным процессом в сосудистой стенке, так и интерстициальным фиброзом. ЛАГ при системной склеродермии (ССД) и ИЛАГ имеют схожий патогенез и клиническую картину, однако ЛАГ при ССД отличается более тяжелым течением. В ЛГ при СЗСТ вносит вклад поражение левых отделов сердца, клапанов и миокарда [9]. При хронической тромбоэмболической ЛГ (ХТЭЛГ) процессы в легочной артерии (ЛА) запускают нелизированные тромботические массы, при этом они аналогичны ИЛАГ [10].

### Роль ЭТ-1 в патогенезе ЛАГ

ЭТ-1 – это длительно действующий пептид, вырабатываемый эндотелиальными клетками сосудов и бронхоальвеолярными клетками. Он является мощным вазоконстриктором и основным патогенетическим медиатором ЛАГ. На роль ЭТ-1 в патогенезе ЛАГ различной этиологии указывают значительное повышение его концентрации в плазме крови больных, а также повышенная экспрессия самого пептида и его предшественников в ткани легких [11, 12]. Установлено, что повышенный уровень ЭТ-1 способствует прогрессированию заболевания. Уровень ЭТ-1 коррелирует с клинической (функциональный класс – ФК по NYHA, дистанция в тесте 6-минутной ходьбы – ТШХ) и гемодинамической (среднее ДЛА) тяжестью заболевания [7].

ЭТ-1 вызывает пролиферацию и дифференцировку клеток, продукцию факторов роста, цитокинов, биологически активных веществ. Синтез ЭТ-1 повышается под влиянием гипоксии, в результате воздействия некоторых вазоактивных веществ и цитокинов [13]. Эффекты ЭТ реализуются путем взаимодействия с рецепторами 2 типов – ЕТА и ЕТВ. Они представляют собой сопряженные с белком G рецепторы и опосредуют эффекты ЭТ путем запуска внутриклеточного ответа с целью увеличения активности протеинкиназы С и повышения внутриклеточной концентрации кальция [14, 15]. В патогенезе ЛАГ участвуют рецепторы обоих видов. Большинство ЕТА-рецепторов находятся на гладкомышечных клетках (ГМК) сосудов и фибробластах и отвечают за пролиферацию и вазоконстрикцию [16]. ЕТВ-рецепторы находятся на ГМК сосудов, эндотелиальных

Таблица 2. Гемодинамическая классификация ЛГ Table 2. Pulmonary hypertension haemodynamic classification		
Определение	Характеристика	Клинические группы
ЛГ	ДЛА <sub>ср.</sub> ≥ 25 мм рт. ст.	Все группы
Прекапиллярная	ДЛА <sub>ср.</sub> ≥ 25 мм рт. ст. ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст.	ЛАГ ЛГ вследствие заболеваний легких и/или гипоксемии ХТЭЛГ ЛГ неизвестного или смешанного генеза
Посткапиллярная	ДЛА <sub>ср.</sub> ≥ 25 мм рт. ст. ДЗЛА ≥ 15 мм рт. ст.	ЛГ, связанная с заболеваниями левых отделов сердца
Изолированная посткапиллярная ЛГ	ДД < 7 мм рт. ст. + ЛСС ≤ 3 ЕД. по Вуду	Диастолический градиент (ДД) = ДДЛА – ДЗЛА
Комбинированная посткапиллярная и прекапиллярная ЛГ	ДД ≥ 7 мм рт. ст. + ЛСС > 3 ЕД. по Вуду	
Примечание. ДЗЛА – давление заклинивания в ЛА, ДДЛА – диастолическое давление в ЛА.		



клетках, фибробластах и макрофагах. Связывание ЭТ с рецепторами ЕТА и ЕТВ на ГМК сосудов приводит к пролиферации и вазоконстрикции. Однако рецепторов ЕТВ на ГМК сосудов мало, поэтому эффект минимален. Более того, связывание ЭТ с ЕТВ-рецепторами на эндотелиальных клетках (где их существенно больше) приводит к синтезу NO и простациклина, которые, воздействуя на ГМК, ведут к вазодилатации и препятствуют росту сосудов. Кроме того, NO и простациклин блокируют синтез ЭТ в эндотелиальных клетках. Таким образом, экспрессия ЕТВ-рецепторов на эндотелиальных клетках вызывает прямо противоположные эффекты тем, которые наблюдаются при активации ЕТА-рецепторов на ГМК сосудов. Поэтому в норме активация рецепторов ЕТА и ЕТВ приводит к регуляции тонуса сосудов, дифференцировке тканей, пролиферации клеток и синтезу ЭТ [17]. Важно, что при ЛАГ имеется недостаток ЕТВ-рецепторов в эндотелии [18].

Лекарственные препараты, блокирующие рецепторы ЭТ, называются антагонистами рецепторов ЭТ (АРЭ). Для лечения ЛАГ применяют 2 класса АРЭ: двойные (неселективные) антагонисты (блокируют сразу 2 типа рецепторов) – к ним относятся *бозентан* и *мацитентан*; другие являются селективными ингибиторами ЕТА-рецепторов – к ним относится *амбризентан*.

Применение антагониста рецепторов только одного вида не обеспечивает полной блокады негативных эффектов ЭТ. Результаты доклинических исследований показывают, что лечение двойными антагонистами более эффективно как *in vitro*, так и *in vivo* [19, 20].

Помимо ГМК сосудов ЕТА- и ЕТВ-рецепторы экспрессируются также на фибробластах. Показано, что фибротические эффекты опосредованы обоими видами рецепторов [21]. Поэтому для полной ликвидации негативных фибротических эффектов ЭТ необходимо заблокировать и ЕТА-, и ЕТВ-рецепторы, что становится возможным благодаря бозентану и мацитентану.

### Цели терапии больных ЛАГ

Понимание механизмов патогенеза ЛАГ в последние десятилетия определило подходы к лечению этой тяжелой патологии. Современные цели терапии ЛАГ включают: достижение I или II ФК по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), нормализацию размеров и функции правого желудочка, снижение давления в пра-

вом предсердии менее 8 мм рт. ст., повышение сердечного индекса более 2,5 л/мин/м<sup>2</sup>, дистанцию в ТШХ > 440 м, пиковое потребление кислорода более 15 мл/мин/кг и вентиляционный эквивалент CO<sub>2</sub> < 36 л/мин, нормальные значения натрийуретического пептида. Таким образом, цель терапии – это достижение статуса пациента, соответствующего низкому риску летальности.

### Общие подходы к лечению ЛАГ

Общие терапевтические мероприятия для больных ЛАГ включают реабилитационные программы, ограничение физической активности, вакцинацию, длительную кислородотерапию. Решение о назначении оральных антикоагулянтов (варфарин) принимается в зависимости от наличия риска венозных тромбозов (сердечная недостаточность, малоподвижный образ жизни). Новые оральные антикоагулянты пока не имеют достаточной доказательной базы при ЛГ. Диуретики назначаются при наличии явлений застоя в малом круге кровообращения, дигоксин – при наличии тяжелой правожелудочковой недостаточности или тахикардии. Пациентам, которые положительно ответили на вазодилататоры в остром тесте, назначают антагонисты кальция дигидропиридинового ряда, однако, как показывает практика, эффективность этой группы препаратов невысока (не более 50%).

### Патогенетические подходы к лечению ЛАГ

За последние 10–15 лет в области ЛАГ произошли уникальные перемены. Они связаны с разработкой новых подходов к лекарственной терапии, основанных на результатах более чем 30 рандомизированных клинических исследований. Поскольку в патогенезе ЛАГ основную роль играют 3 механизма, связанные с ЭТ, NO и простациклином, именно эти механизмы являются мишенями для современных лекарственных препаратов (см. рисунок) [22]. Современная ЛАГ-специфическая терапия включает: АРЭ, ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ)-5, престоноиды и стимуляторы растворимой гуанилатциклазы [4, 11, 23].

АРЭ считаются «золотым стандартом» в терапии больных ЛАГ, показавшими свою эффективность более чем у 150 тыс. пациентов, включая детей от 2 лет. Согласно данным российского регистра больных ЛАГ 31,6% пациентов получают бозентан, 3,6% – амбризентан, 2,1% – мацитентан, 6,4% – риоцигуат, 2% – ингаляционный илопрост.

Бозентан занимает 2-е место по частоте назначения при ЛАГ после силденафила – 31,6 и 54,5% соответственно [25].

В 44 регионах России проведено исследование, включавшее 198 больных с различными вариантами ЛАГ; 68% пациентов назначена ЛАГ-специфическая терапия. Один препарат принимали 66,7, 31,7% – 2 и 1,6% – 3 препарата. Среди пациентов, получавших ЛАГ-специфическую терапию, силденафил получали 75,4% (51,1% от всей когорты), в том числе 31,2% в комбинации с бозентаном, 7,5% – в комбинации с илопростом и 4,3% – в комбинации с препаратом клинического исследования. Бозентан получали 40,4% пациентов (27,4% от всей когорты), илопрост – 9,5% (6,5% от всей когорты) и 9,6% – принимали участие в клинических исследованиях (6,5% от всей когорты). При сравнении с данными американского регистра REVEAL ЛАГ-специфические препараты различных классов имеют сопоставимую частоту назначения: силденафил – 49%, бозентан – 47%, простагландин – 42%, илопрост – 9,7% больных. Доля назначения того или иного класса препаратов связана с лекарственным обеспечением и стоимостью препаратов в стране [26].

### Применение бозентана при разных вариантах ЛГ

Наибольший опыт применения при ЛАГ имеет бозентан, который является неселективным АРЭ. В России препарат применяется более 10 лет для ЛАГ-специфической терапии при ИЛАГ, ССД и синдроме Эйзенменгера [27]. В проведенных исследованиях Study-351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY, COMPASS-2 показано, что бозентан повышал переносимость физических нагрузок и выживаемость больных ЛАГ, снижал риск прогрессирования функциональных нарушений, увеличивая время до клинического ухудшения [11]. Уже к 3–4-му месяцу применения препарата увеличивается дистанция в ТШХ, уменьшается ФК ЛГ [28].

Начальная доза бозентана составляет 62,5 мг 2 раза в день с последующим увеличением дозы через 4 нед до 125 мг 2 раза в день. Через 8 нед лечения оценивают эффективность [29]. Бозентан взаимодействует со многими лекарственными препаратами, в частности с варфарином, через активацию системы цитохрома P450, в связи с чем необходимо проводить дополнительный контроль международного нормализованного отношения в начале применения и при увеличении дозы бозентана.

Среди побочных эффектов бозентана чаще выявляются нарушения функции печени: повышение уровня трансаминаз (как правило, является дозозависимым и обратимым при отмене), щелочной фосфатазы, солей желчных кислот в плазме [11]. В связи с этими побочными эффектами назначение бозентана следует избегать пациентам с исходным повышением уровня печеночных ферментов более чем 3 нормы, учитывать межлекарственные взаимодействия (с циклоспорином, флуконазолом, глицбенкламидом и некоторыми другими препаратами – увеличивается риск поражения печени). Также у больных возможны: головная боль, снижение гемоглобина, сердцебиение, задержка жидкости и/или периферические отеки, дерматит.

В 2011 г. опубликован первый отечественный опыт применения бозентана при ЛАГ у пациента с СЗСТ, где показаны безопасность и высокая эффективность препарата: увеличилась дистанция в ТШХ, систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, улучшалась диффузионная способность легких [30]. Тактика ведения больных с СЗСТ и ЛАГ соответствует алгоритму, принятому для пациентов с ИЛАГ [11].

При ССД помимо ЛАГ у больных наблюдаются генерализованная микроангиопатия и дигитальные язвы. Применение бозентана в течение 6 мес в дозе 62,5 мг/сут у 22 больных с ССД способствовало улучшению микроциркуляции в сосудах кожи и тканевой перфузии [31]. Показан положительный эффект терапии бозентаном для заживления

язв у пациентов с ССД и дигитальными язвами. Отмечено значимое уменьшение количества новых язв после лечения бозентаном в течение 6 мес, у некоторых пациентов – улучшение заживления язв [32, 33]. М. Matucci-Cerinic и соавт. в своей работе показали, что частота заживления язв у пациентов с ССД не отличалась от плацебо, однако на фоне лечения бозентаном новых язв не образовывалось [34]. Y. Nagai и соавт. в своем исследовании показали, что доза бозентана для достижения терапевтического эффекта у пациентов с ССД и дигитальными язвами требовалась меньшая, чем для лечения ЛАГ (62,5–125 мг/сут) [35].

В ряде исследований у пациентов с саркоидозом и ЛГ показан положительный эффект применения бозентана на легочную гемодинамику. R. Vaughman и соавт. назначали бозентан в дозе 125 мг/сут в течение 16 нед и показали значимое уменьшение среднего ДЛА и ЛСС, однако дистанция в ТШХ не изменилась [36].

При невозможности проведения хирургической коррекции у пациентов с ХТЭЛГ и резидуальной ЛГ после тромб-эндартерэктомии показана ЛАГ-специфическая терапия [11]. Показано, что лечение бозентаном при ХТЭЛГ ассоциируется со значительным улучшением параметров функции правого желудочка и среднего ДЛА [37], кроме того, увеличивается дистанция в ТШХ, снижается уровень мозгового натрийуретического пептида [38, 39].

В исследовании BENEFIT влияние бозентана на переносимость физической нагрузки было недостоверным (в ТШХ прирост дистанции составил +2,2 м) [40]. При ХТЭЛГ бозентан является препаратом 3-го ряда после риоцигуата и ингаляционного илопроста.

L. Guo и соавт. в своей работе показали, что прием бозентана в течение от 3 мес до полугода у 215 взрослых пациентов с ЛАГ на фоне врожденных пороков сердца приводил к повышению насыщения артериальной крови кислородом в покое и увеличению дистанции в ТШХ [41].

### Применение бозентана у детей

В России бозентан является единственным представителем ЛАГ-специфической терапии, официально разрешенным для применения у детей. Имеется детская лекарственная форма [42]. В ряде исследований у детей с 2 лет при ИЛАГ продемонстрировано значимое улучшение ФК ЛГ, гемодинамических показателей и выживаемости [43, 44]. По данным W. Mohamed и соавт., бозентан вызывал благоприятные эффекты у 87,5% детей с персистирующей ЛГ в отличие от 20% больных, получавших плацебо [45]. Применение перорального бозентана в дополнение к ингаляционному NO, а также в виде монотерапии у новорожденных детей с персистирующей ЛГ способствовало улучшению альвеолярно-артериальной разницы по кислороду (AaDO<sub>2</sub>), лучшему насыщению кислородом крови уже через 2 ч после приема препарата при хорошей переносимости лечения [46].

### Применение мацитентана при различных вариантах ЛГ

Мацицентан – пероральный АРЭ двойного действия – является пиримидинпропилсульфамидом и характеризуется особыми физико-химическими свойствами, оптимизированными для достижения высокого средства к рецепторам ЭТ в липофильной среде и как следствие – улучшения проникновения в ткани [47]. Мацицентан имеет более длительное время связывания с рецепторами ЭТ в результате медленной диссоциации по сравнению с бозентаном и амбризентаном. Период полувыведения мацитентана составляет около 16 ч, а его активный метаболит АСТ-132577 имеет период полувыведения примерно 48 ч. Это позволяет назначать режим однократного дозирования мацитентана [48].

Результаты клинических исследований продемонстрировали, что мацитентан имеет достаточно низкий потенциал развития нежелательных реакций.

Кроме того, не выявлено значимых взаимодействий мацитентана с варфарином, силденафилом или пероральными контрацептивами. Сопутствующее лечение рифампицином значительно уменьшает эффект равновесной концентрации мацитентана, но почти не влияет на его активный метаболит [49]. Не отмечено клинически значимого воздействия препарата у пациентов со сниженной функцией печени или почек, поэтому корректировки дозы не требуется.

Одним из наиболее значимых исследований по оценке эффективности применения мацитентана при ЛАГ является SERAPHIN с результатами его вторичного анализа [50–52]. В исследовании были включены пациенты с ИЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с диффузными заболеваниями соединительной ткани, ЛАГ при ВИЧ-инфекции, ЛАГ вследствие приема лекарственных препаратов, ЛАГ вследствие врожденных системно-легочных шунтов со II–III ФК по классификации ВОЗ. Исследование показало, что терапия мацитентаном в дозе 10 мг/сут независимо от наличия/отсутствия базовой специфической ЛАГ-терапии по сравнению с плацебо статистически значимо (на 45%) снижает риск возникновения «событий» заболеваемости и смерти. Мацитентан значительно улучшает клинически важные исходы, включая ТШХ и ФК по классификации ВОЗ, оказывает стойкий терапевтический эффект в отношении легочной гемодинамики, статистически значимо снижает риск, частоту и продолжительность госпитализаций, связанных с ЛАГ.

Результаты исследования показали, что препарат имеет хорошую переносимость и благоприятный профиль безопасности. Наиболее частыми побочными эффектами являлись головная боль, назофарингит и анемия. Частота периферических отеков (хорошо известный побочный эффект преимущественно селективных АРЭ) была одинаковой в группах мацитентана и плацебо. Частота повышения уровня печеночных ферментов была одинаково низкой как в группе плацебо, так и мацитентана. Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод, что мацитентан является эффективным препаратом терапии первого ряда для улучшения отдаленных исходов у пациентов как с впервые выявленной ЛАГ, так и с ЛАГ, диагностированной ранее.

Несмотря на то что в России единственным АРЭ, разрешенным к применению у детей, является бозентан, в литературе появились сообщения о возможности перехода с бозентана на мацитентан у детей и молодых людей с ЛАГ. При этом отмечается значительное улучшение переносимости физической нагрузки и достаточно благоприятный профиль безопасности [53].

В исследовании MELODY-1 оценивали возможность применения мацитентана у пациентов с ЛГ вследствие левожелудочковой сердечной недостаточности. Конечными точками были изменения значений натрийуретического пептида и гемодинамики на 12-й неделе лечения мацитентаном в дозе 10 мг/сут по сравнению с плацебо [54]. Отмечено, что неблагоприятные события и серьезные нежелательные явления были более частыми у пациентов, принимавших мацитентан, по сравнению с плацебо. Авторы показали, что мацитентан не привел к значительным изменениям в конечных точках исследования.

В исследованиях DUAL-1 и DUAL-2 изучалось влияние мацитентана на возникновение новых дигитальных язв у больных с диффузной формой ССД [55]. Авторы отмечают, что лечение мацитентаном не уменьшало количества новых язв в течение 16 нед.

### Применение комбинированной терапии у пациентов с ЛАГ

Применение комбинированной терапии для лечения больных ЛАГ имеет патогенетическое обоснование, поскольку применение разных препаратов воздействует на различные механизмы, принимающие участие в развитии

болезни. Во многих специализированных центрах по лечению ЛГ комбинированная терапия является стандартом лечения. Наиболее частыми комбинациями стало сочетание АРЭ (бозентан, мацитентан) и ингибиторов ФДЭ-5 (силденафил, тадалафил), или АРЭ и ингаляционного илопроста, или АРЭ и риоцигуата [11].

Комбинированная ЛАГ-специфическая терапия позволила увеличить выживаемость больных ИЛАГ [56].

Благодаря ЛАГ-специфической терапии выживаемость самой тяжелой формы ЛАГ – ЛГ, ассоциированной с системным склерозом, увеличилась и через 3 года после постановки диагноза составила 91% [57]. В исследовании S. Bello-Randone и соавт. комбинированная терапия бозентаном и силденафилом у больных с ССД позволяла добиться более значимого улучшения микроциркуляции, чем монотерапия [58].

Длительное (в течение 4 лет) применение комбинации бозентана и илопроста у пациентов с системным склерозом независимо от тяжести заболевания способствовало значимому восстановлению структуры и функции микроциркуляторного русла [59].

### Экономическая эффективность лечения АРЭ

ЛАГ несет в себе большую экономическую нагрузку для семьи пациента.

Лечение бозентаном является дорогостоящим. Затраты на лечение оригинальным препаратом, согласно цене в интернет-аптеках, составляет около 75 000 руб. за таблетки 62,5 мг и 125 мг №56, генериком – в 2 раза меньше [60].

Важно, что терапия бозентаном экономически более выгодна и связана с дополнительной продолжительностью жизни 3,87 года по сравнению с традиционной терапией [61]. По данным американских исследователей, терапия бозентаном связана с меньшими материальными затратами, чем паллиативная помощь, значительно лучшим качеством жизни [62].

По данным исследований, проведенных в США, бозентан по сравнению с эпопростенолом и трепростинилом оказался более экономически эффективным и имел больший прирост качества жизни, скорректированный в годах [63, 64]. Пересчет стоимости лечения в этих исследованиях на 2017 г. дал те же результаты [65].

Сравнивая стоимость лечения бозентана и силденафила, К. Coyle и соавт. показали, что силденафил был менее дорогостоящим, чем бозентан, более чем в 2 раза и более эффективным при ЛАГ II и III ФК [66], в связи с чем лечение начинают именно с силденафила.

При сравнении использования бозентана с амбризентаном показано, что экономическая польза амбризентана превышает таковую бозентана [67]. Аналогичные данные получены и в отношении ситаксентана [68].

По данным Российского исследования, опубликованного в 2017 г., терапия мацитентаном по сравнению с бозентаном приводит к некоторому снижению объема общих затрат при лечении пациента с ЛАГ II и III ФК на 11 и 16 тыс. руб./пациента соответственно [69].

Учитывая то, что бозентан является плохо растворимым лекарством, при производстве имеются проблемы с разработкой систем доставки препарата. С целью повышения растворимости и срока годности бозентана используют препарат в виде твердых капсул с микроэмульсионными системами S-SMEDDS [70].

В настоящее время изучается новое направление синтеза наночастиц (наноплатформ бозентана с ε-поликапролактоном). ε-Поликапролактон используется в качестве систем доставки бозентана и, возможно, приведет к контролируемому высвобождению молекулы бозентана по сравнению с неинкапсулируемой молекулой, что, по мнению исследователей, повысит эффективность лечения больных ЛАГ [71].

## Заключение

Таким образом, АРЭ являются одними из наиболее изученных классов препаратов, рекомендованных к применению у больных ИЛАГ, ЛАГ вследствие ССД и при синдроме Эйзенменгера уже при начальных стадиях ЛГ. Показано, что эта группа препаратов положительно влияет на функциональные, клинические и гемодинамические параметры, увеличивает продолжительность и качество жизни этой тяжелой группы больных ЛГ. Препараты эффективны как в монотерапии, так и при комбинированном лечении.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература/References

- Galie N, Hoesper MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 1219–63.
- Vachery J-L, Gaine S. Challenges in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 313–20.
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Итоги Европейского кардиологического конгресса кардиологов 2015 года: новая версия рекомендаций по диагностике и лечению легочной гипертензии; *Евразийский кардиологический журн.* 2015; 4: 3–12. [Chazova I.E., Martyniuk T.V., Nakonechnikov S.N. Itogi Evropeiskogo kardiologicheskogo kongressa kardiologov 2015 goda: novaia versia rekomendatsii po diagnostike i lecheniu legochnoi gipertenzii; *Evraziiskii kardiologicheskii zhurn.* 2015; 4: 3–12 (in Russian).]
- McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (17): 1573–619.
- Шостак Н.А., Клименко А.А., Демидова Н.А. Роль антагониста рецепторов эндотелина-1 бозентана в лечении легочной гипертензии. *Consilium Medicum.* 2017; 19 (10): 113–7. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.10.113-117 [Shostak N.A., Klimentko A.A., Demidova N.A. The role of endothelin-1 receptor antagonist bosentan in the treatment of pulmonary hypertension. *Consilium Medicum.* 2017; 19 (10): 113–7. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.10.113-117 (in Russian).]
- Rubin LJ. Therapy of pulmonary hypertension: the evolution from vasodilators to antiproliferative agents. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166 (10): 1308–9.
- Humbert M, Morrell NW, Archer SL et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (12 Suppl. S): 13S–24S
- Morrell NW, Adnot S, Archer SL et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (1 Suppl.): S20–31.
- Chaisson NF, Hassoun PM. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2013; 144 (4): 1346–56.
- Тромбоземболия легочных артерий. Как лечить и предотвращать. Под ред. А.И.Кириенко, А.М.Чернявского, В.В.Андрюшкина. М.: Медицинское информационное агентство, 2015. [Pulmonary thromboembolism. How to treat and prevent. Edited by A.I.Kirienko, A.M.Cherniavskogo, V.V.Andriushkina. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2015 (in Russian).]
- Galiè N, Hoesper 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* 2016; 37 (1): 67–119.
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Антагонисты рецепторов эндотелина при легочной артериальной гипертензии: вчера, сегодня и завтра. *Рос. кардиологич. журн.* 2009; 4: 73–81. [Chazova I.E., Martyniuk T.V., Nakonechnikov S.N. Antagonisty retseptorov endotelii pri legochnoi arterial'noi gipertenzii: vchera, segodnia i zavtra. *Ros. kardiologich. zhurn.* 2009; 4: 73–81 (in Russian).]
- Luscher TF, Wenzel RR. Endothelin and endothelin antagonists: pharmacology and clinical implications. *Agents Actions (Suppl.)* 1995; 45: 237–53.
- Wagner OF, Christ G, Wojta J et al. Polar secretion of endothelin-1 by cultured endothelial cells. *J Biol Chem* 1992; 267: 16066–8.
- Ortega Mateo A, de Artiñano AA. Highlights on endothelins: a review. *Pharmacol Res* 1997; 36 (5): 339–51.
- Raja SG. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension: an overview. *Cardiovasc Ther* 2010; 28 (5): e65–71. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2010.00158.x
- Hoesper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (25 Suppl.): D42–50. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.032
- Clozel M, Gray GA. Are there different ETB receptors mediating constriction and relaxation? *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26 (Suppl. 3): S262–4.
- Dupuis J, Hoesper MM. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008; 31 (2): 407–15. DOI: 10.1183/09031936.00078207
- Hirata Y, Emori T, Eguchi S et al. Endothelin receptor subtype B mediates synthesis of nitric oxide by cultured bovine endothelial cells. *J Clin Invest* 1993; 91 (4): 1367–73.
- Shi-Wen X, Chen Y, Denton CP et al. Endothelin-1 promotes myofibroblast induction through the ETA receptor via a rac/phosphoinositide 3-kinase/Akt-dependent pathway and is essential for the enhanced contractile phenotype of fibrotic fibroblasts. *Mol Biol Cell* 2004; 15 (6): 2707–19.
- Humbert M, Sitbon O, Simonneau GN. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *Engl J Med* 2004; 351 (14): 1425–36.
- Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (1 Suppl.): S78–84. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.017
- Bishop BM, Mauro VF, Khouri SJ. Practical considerations for the pharmacotherapy of pulmonary arterial hypertension. *Pharmacotherapy* 2012; 32: 838–55.
- Чазова И.Е., Архипова О.А., Мартынюк Т.В. Pulmonary arterial hypertension in Russia: six-year observation analysis of the National Registry. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (1): 24–31. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000024
- Чазова И.Е., Архипова О.А., Валиева З.С. и др. Легочная гипертензия в России: первые результаты национального регистра. *Терапевтический архив.* 2014; 86 (9): 56–64. [Chazova I.E., Arkhipova O.A., Valieva Z.S. et al. Legochnaia gipertenzia v Rossii: pervye rezultaty natsional'nogo registra. *Therapeutic Archive.* 2014; 86 (9): 56–64 (in Russian).]
- Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Оптимизация специфической терапии легочной артериальной гипертензии: возможности применения антагонистов рецепторов эндотелина. *Евразийский кардиологический журн.* 2017; 2: 20–7. [Martyniuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I.E. Optimizatsia spetsificheskoi terapii legochnoi arterial'noi gipertenzii: vozmozhnosti primeneniia antagonistov retseptorov endotelina. *Evraziiskii kardiologicheskii zhurn.* 2017; 2: 20–7 (in Russian).]
- Provencher S, Sitbon O, Humbert M et al. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006; 27 (5): 589–95.
- 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. et al. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniu legochnoi gipertenzii. *Therapeutic Archive.* 2014; 9: 4–23 (in Russian).]
- Волков А.В., Мартынюк Т.В., Юдкина Н.Н. и др. Первый российский опыт применения ингибитора рецепторов эндотелина-1 траклира у пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани. *Научно-практическая ревматология.* 2011; 6: 22–7. [Volkov A.V., Martyniuk T.V., Iudkina N.N. et al. Pervyi rossiiskii opyt primeneniia ingibitora retseptorov endotelina-1 traklira u patientsov s legochnoi arterial'noi gipertenziei, assotsirovannoi s sistemnyimi zabolevaniiami soedinitel'noi tkani. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija.* 2011; 6: 22–7 (in Russian).]
- Руженцова У.Ю. Антагонист эндотелиновых рецепторов бозентан в комплексной терапии микроциркуляторных нарушений у больных системной склеродермией. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2007; 3: 48–57. [Ruzhentsova U.Yu. Antagonist endotelinovykh retseptorov bozentan v kompleksnoi terapii mikrotsirkulatornykh narushenii u bol'nykh sistemnoi sklerodermiei. *Tromboz, gemostaz i reologija.* 2007; 3: 48–57 (in Russian).]
- Naert A, De Haes P. Successful treatment with bosentan of lower extremity ulcers in a scleroderma patient. *Case Rep Med* 2013; 2013: 690591.
- Hamaguchi Y, Sumida T, Kawaguchi Y. Safety and tolerability of bosentan for digital ulcers in Japanese patients with systemic sclerosis: Prospective, multicenter, open-label study. *J Dermatol* 2017; 44 (1): 13–7.
- Mattucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (1): 32–8.
- Nagai Y, Hasegawa M, Hattori T et al. Bosentan for digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *J Dermatol* 2012; 39 (1): 48–51.
- Baughman RP, Culver DA, Cordova FC et al. Bosentan for sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a double-blind placebo controlled randomized trial. *Chest* 2014; 145 (4): 810–7.
- Surie S, Reesink HJ, Marcus JT et al. Clin Bosentan treatment is associated with improvement of right ventricular function and remodeling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cardiol* 2013; 36 (11): 698–703.
- Hoesper MM, Madani MM, Nakanishi N et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2014; 2 (7): 573–82.
- Nishikawa-Takahashi M, Ueno S, Kario K. Long-term advanced therapy with bosentan improves symptoms and prevents deterioration of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Life Sci* 2014; 118 (2): 410–3.

40. Jaïs X, D'Armini AM, Jansa P et al. Bosentan Effects in iNopEreable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (25): 2127–34. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.059
41. Guo L, Liu YJ, Xie ZL. Safety and tolerability evaluation of oral bosentan in adult congenital heart disease associated pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18 (5): 638–45.
42. Шмальц А.А., Белкина М.В., Горбачевский С.В. Специфические легочные вазодилататоры после операции Фонтана. *Детские болезни сердца и сосудов*. 2017; 14 (1): 16–24. [Shmal'ts A.A., Belkina M.V., Gorbachevskii S.V. Spetsificheskie legochnye vazodilatory posle operatsii Fontena. *Detskie bolezni serdtsa i sosudov*. 2017; 14 (1): 16–24 (in Russian).]
43. Maiya S, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. Response to bosentan in children with pulmonary hypertension. *Heart* 2006; 92: 664–70.
44. Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A et al. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 697–704.
45. Mohamed WA, Ismail M. A randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective study of bosentan for the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Perinatol* 2012; 32 (8): 608–13.
46. Maneenil G, Thatrimontrichai A, Janjindamai W, Dissaneevate S. Effect of bosentan therapy in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Neonatol* 2018; 59 (1): 58–64. DOI: 10.1016/j.pedneo.2017.02.003
47. Bolli MN, Boss C, Binkert C et al. The discovery of N-[5-94-bromophenyl]0-6-[2-[95-bromo-2-pyrimidinyl]oxy]ethoxy]-4-pyrimidinyl-N-propylsulfamide (Macitentan), an orally active, potent dual endothelin receptor antagonist. *J Med Chem* 2012; 55: 7849–61. DOI: 10.1021/jm3009103
48. Gatfield J, Mueller Grandjean C, Sasse T et al. Slow receptor dissociation kinetics differentiate macitentan from other endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial smooth muscle cells. *PLoS One* 2012; 7 (10): e47662. DOI: 10.1371/journal.pone.0047662
49. Sidharta PN, van Giersbergen PL, Dingemans J. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of macitentan, an endothelin receptor antagonist, in an ascending multiple-dose study in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2013; 53 (11): 1131–8. DOI: 10.1002/jcph.152
50. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013; 369 (9): 809–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1213917
51. Channick RN, Delcroix M, Ghofrani HA et al. Effect of macitentan on hospitalizations: results from the SERAPHIN trial. *JACC Heart Fail* 2015; 3 (1): 1–8. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.07.013
52. Simonneau G, Channick RN, Delcroix M et al. Incident and prevalent cohorts with pulmonary arterial hypertension: insight from SERAPHIN. *Eur Respir J* 2015; 46 (6): 1711–20. DOI: 10.1183/13993003.00364-2015
53. Ayrap E, Alehan D, Karagöz T et al. Clinical efficacy and safety of switch from bosentan to macitentan in children and young adults with pulmonary arterial hypertension. *Cardiol Young* 2018; 28 (4): 542–7. DOI: 10.1017/S1047951117002542
54. Vachiéry JL, Delcroix M, Al-Hiti H et al. Macitentan in pulmonary hypertension due to left ventricular dysfunction. *Eur Respir J* 2018; 51 (2); pii: 1701886. DOI: 10.1183/13993003.01886-2017
55. Khanna D, Denton CP, Merkel PA et al. Effect of Macitentan on the Development of New Ischemic Digital Ulcers in Patients With Systemic Sclerosis: DUAL-1 and DUAL-2 Randomized Clinical Trials. *JAMA* 2016; 315 (18): 1975–88. DOI: 10.1001/jama.2016.5258
56. Souza R, Jardim C, Humbert M. Idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34 (5): 560–7.
57. Young A, Vumdimi D, Visovatti S et al. Prevalence, Treatment and Outcomes of Coexistent Pulmonary Hypertension and Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2019. DOI: 10.1002/art.40862
58. Bellando-Randone S, Lepri G, Bruni C et al. Combination therapy with Bosentan and Sildenafil improves Raynaud's phenomenon and fosters the recovery of microvascular involvement in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2016; 35 (1): 127–32.
59. Trombetta AC, Pizzorni C, Ruaro B et al. Effects of Longterm Treatment with Bosentan and Iloprost on Nailfold Absolute Capillary Number, Fingertip Blood Perfusion, and Clinical Status in Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 2016; 43 (11): 2033–41. [https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_3680.htm](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3680.htm)
60. Stevenson MD, Macdonald FC, Langley J et al. The cost-effectiveness of in the United Kingdom for patients with pulmonary arterial hypertension of WHO functional class III. *Value Health* 2009; 12 (8): 1100–5. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2009.00568
61. Fan CS, H WJ. The cost-utility of bosentan in the treatment of pulmonary arterial hypertension patients. *Drug Evaluation* 2016; 13 (8): 13–9.
62. Highland KB, Strange C, Mazur J, Simpson KN. Treatment of pulmonary arterial hypertension: a preliminary decision analysis. *Chest* 2003; 124 (6): 2087–92.
63. Garin MC, Clark L, Chumney EC et al. Cost-utility of treatments for pulmonary arterial hypertension. *Clin Drug Invest* 2009; 29 (10): 635–46.
64. You R, Qian X, Tang W et al. Cost Effectiveness of Bosentan for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review. *Can Respir J* 2018; 2018: 1015239. DOI: 10.1155/2018/1015239
65. Coyle K, Coyle D, Blouin J et al. Cost Effectiveness of First-Line Oral Therapies for Pulmonary Arterial Hypertension: A Modelling Study. *Pharmacoeconomics* 2016; 34 (5): 509–20. DOI: 10.1007/s40273-015-0366-8
66. Barbieri M, Zamboni W, Pippo L et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a budget impact analysis in the Italian context. *Expert Opin Orphan Drugs* 2014; 2 (10): 989–97.
67. Dranitsaris G, Mehta S. Oral therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Applied Health Economics Health Policy* 2009; 7 (1): 43–59.
68. Моисеева О.М., Рудакова А.В. Фармакоэкономические аспекты применения мацитентана при терапии легочной артериальной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (3): 72–7. [Moiseeva O.M., Rudakova A.V. Farmakoeconomicheskie aspekty primeneniia matsitentana pri terapii legochnoi arterial'noi gipertonii. *Therapeutic Archive*. 2017; 89 (3): 72–7 (in Russian).]
69. Vadlamudi HC, Yalavarthi PR, Basaveswara Rao MV et al. In vitro characterization studies of self-microemulsified bosentan systems. *Drug Dev Ind Pharm* 2017; 43 (6): 989–95. DOI: 10.1080/03639045.2017.1287720
70. Giménez VM, Sperandeo N, Faudone S et al. Preparation and characterization of bosentan monohydrate/ε-poly-caprolactone nanoparticles obtained by electrospraying. *Biotechnol Prog* 2019; 35 (2): e2748.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Шостак Надежда Александровна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: shostakka@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>

**Клименко Алеся Александровна** – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: aaklimenko@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>

**Андряшкина Дарья Юрьевна** – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: andryashkina.darya@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8266-6022>

**Демидова Наталья Александровна** – канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: ntverdova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6890-8777>

**Nadezhda A. Shostak** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: shostakka@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>

**Alesia A. Klimenko** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: aaklimenko@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>

**Darya Iu. Andryashkina** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: andryashkina.darya@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8266-6022>

**Natalia A. Demidova** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: ntverdova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6890-8777>

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2019

# Комбинация компонентов для поддержания или улучшения функционального статуса у пациентов пожилого и старческого возраста (anti-age medicine)

А.П. Переверзев<sup>✉1</sup>, О.Н. Ткачева<sup>1</sup>, Д.В. Ермакова<sup>2</sup>, Ю.В. Котовская<sup>1</sup>, О.Д. Остроумова<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

✉acchirurg@mail.ru

## Аннотация

Биологическое старение – процесс изменения живых систем во времени, вызывающий нарушения в их структуре и функции, которые приводят к уменьшению резервных возможностей большинства систем организма человека и сопровождаются формированием сцепленных с ним болезней, а также увеличением смертности. Наиболее состоятельной в настоящий момент принята теория так называемого инфламэйджинга (inflammaging от англ. inflammation – воспаление и aging – старение), согласно которой во время старения развивается хроническое асептическое слабовыраженное воспаление, которое лежит в основе патогенеза возраст-ассоциированных синдромов и заболеваний, в том числе остеоартрита – одного из наиболее распространенных и актуальных заболеваний среди пожилых пациентов. Лекарственные препараты, которые способствуют замедлению прогрессирования инфламэйджинга и применяются в дополнение к нефармакологическим методам профилактики данного состояния, относятся к группе так называемых антивозрастных, или anti-age-препаратов (anti-age medicine), так как способствуют уменьшению выраженности возраст-ассоциированных проблем и синдромов, а также поддержанию/улучшению функционального статуса пациента с сохранением максимально возможной его независимости от помощи посторонних лиц. Одним из таких лекарственных препаратов является Алфлутоп, содержащий комбинацию компонентов, оказывающих противовоспалительное действие как на патологические процессы остеоартрита, так и инфламэйджинга. В данной статье представлен обзор патогенетических механизмов, характерных для воспалительной реакции при старении и остеоартрите, а также точки приложения фармакологического действия компонентов препарата Алфлутоп.

**Ключевые слова:** остеоартрит, пожилые пациенты, антивозрастные препараты.

**Для цитирования:** Переверзев А.П., Ткачева О.Н., Ермакова Д.В. и др. Комбинация компонентов для поддержания или улучшения функционального статуса у пациентов пожилого и старческого возраста (anti-age medicine). Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 81–86. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190621

## Review

# Combination of components for sustenance or improvement of elderly and senior age patients' functional status (anti-age medicine)

Anton P. Pereverzev<sup>✉1</sup>, Olga N. Tkacheva<sup>1</sup>, Darya V. Ermakova<sup>2</sup>, Yulia V. Kotovskaya<sup>1</sup>, Olga D. Ostroumova<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

✉acchirurg@mail.ru

## Abstract

Aging is a process of changing living systems in time, causing disturbances in their structure and functions, which lead to decrease in the reserve capacity of most systems of the human body and is accompanied by related comorbidities, as well as an increase in mortality. The modern theory of pathogenesis of aging is called inflammaging, originated from the English inflammation – inflammation and aging – aseptic, sterile, mild inflammation that is responsible for processes of aging and age-related comorbidities including osteoarthritis, one of the most common diseases among elderly patients. Drugs, which help to slow down the progression of inflammation and used in combination with non-pharmacological methods of prevention of this condition belong to the group of so-called anti-age medicine, as they reduce the severity of age-related problems and syndromes, as well as contribute to the maintenance/improvement of the functional status of the patient. One of these drugs is Alflutop, which contains a combination of components that have an anti-inflammatory effect on osteoarthritis and inflammaging. This article highlights pathogenetic mechanisms of inflammation caused by aging and osteoarthritis, as well as the points of application of the pharmacological action of the components of the drug Alflutop.

**Key words:** osteoarthritis, elderly patients, anti-age medicine.

**For citation:** Pereverzev A.P., Tkacheva O.N., Ermakova D.V. et al. Combination of components for sustenance or improvement of elderly and senior age patients' functional status (anti-age medicine). Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 81–86. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190621

Биологическое старение – процесс изменения живых систем во времени, вызывающий нарушения в их структуре и функции, которые приводят к уменьшению резервных возможностей большинства систем организма человека и сопровождаются формированием сцепленных с ним болезней, а также увеличением смертности [1].

В настоящий момент существует несколько теорий старения:

- генно-регуляторная – предположение о связи процесса старения с отдельными участками ДНК, сокращающимися при старении;
- нейроэндокринная – гипотеза о том, что процесс возрастных изменений происходит из-за трансформации нервной и эндокринной функций и изменений в гомеостазе. В соответствии с данной теорией возрастные изменения, влияющие на нейроны и гормоны, отвечают за

регулировку таких эволюционно значимых функций, как размножение, рост и развитие, но также способны оказывать влияние на уровень адаптации к стрессу. Важным компонентом этой теории является гипотеза о гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе как основном регуляторе внутреннего гомеостаза. В пожилом возрасте резко увеличивается секреция гипоталамических гормонов (либеринов) и ряда гормонов гипофиза (гонадотропинов, соматотропина). Однако наряду со стимуляцией одних структур другие при старении снижают свою активность (сокращение количества катехоламиновых рецепторов в периферических тканях, снижение белков теплового шока, количества гормонов роста, тестостерона, эстрогенов и др.), что в итоге приводит к нарушению регуляции функций органов и систем, а также обмена веществ;

Факторы, вовлеченные в процесс инфламэйджинга, и их сигнальные пути [3–9] Factors involved in the process of inflamaging, and their signaling pathways [3–9]		
Фактор	Эффект	Сигнальные пути
Стресс	Апоптоз, пролиферация клеток, атерогенез, воспаление, усиление экспрессии провоспалительных цитокинов, старение	RAS
Свободные радикалы	Воспаление, старение, апоптоз, секреция TNF и провоспалительных цитокинов, повреждение ДНК, активация перекисного окисления липидов	NF-κB, Notch, TGF-β, sirtuin
Микробиота	Секреция TNF и провоспалительных цитокинов	TLR, NLR, cGAS, AHR
Питание	Выделение провоспалительных жирных кислот, прикрепление липопротеинов очень низкой плотности к эндотелиальным клеткам и лейкоцитам, увеличение цитокинов и оксидативного стресса, стимуляция экспрессии VCAM1	TLR, NLR, cGAS, AHR
Накопление балластных молекул	Отложение в клетках, которые не могут пролиферировать (например, нейронах) продуктов метаболизма (β-амилоид, липофусцин, комплексы тау-протеина и др.), что приводит к гибели клетки, активация процессов воспаления	TLR, NLR, RAGE

Примечание. RAS – семейство белков, экспрессируемых во всех клеточных линиях животных, которые контролируют активность внутриклеточных сигнальных путей (например, PI3K/AKT/mTOR, MAP-киназы и др.); Notch – сигнальная система, участвующая в процессах экспрессии генов; NF-κB – ядерный фактор κB – белковый комплекс, регулирующий транскрипцию ДНК, синтез цитокинов и выживаемость клеток; TGF-β – трансформирующий ростовой фактор β – белок (представитель цитокинов), который контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку; sirtuin – регулятор молчащей информации – класс белков, влияющих на процессы транскрипции генов, устойчивости организма к стрессу, регуляции циркадных ритмов, митохондриального биогенеза, репарации ДНК; AHR – рецептор ароматических углеводородов – белок – транскрипционный фактор, осуществляющий регуляцию биологических реакций плоских ароматических систем (ароматических углеводородов), например регуляция активности ферментов цитохрома P450; cGAS – циклическая ГМФ-АМФ-синтаза – цитозольный ДНК сенсор, активирующий ответ интерферона 1-го типа, является частью cGAS-STING ДНК-чувствительного пути (часть врожденной иммунной системы обнаружения цитозольной ДНК); NLR – Nod-подобный рецептор – класс цитоплазматических клеточных рецепторов, относящихся к так называемым паттернраспознающим рецепторам, или PRR (англ. pattern-recognition receptors). Nod-подобные рецепторы вместе с Toll-подобными рецепторами играют важную роль во врожденном иммунитете, регуляции апоптоза и воспалительной реакции; TNF-α – фактор некроза опухоли α – внеклеточный белок, многофункциональный провоспалительный цитокин, синтезирующийся в основном моноцитами и макрофагами. Влияет на липидный метаболизм, коагуляцию, устойчивость к инсулину, функционирование эндотелия, стимулирует продукцию ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, интерферона-γ, активирует лейкоциты, ядерный транскрипционный фактор NF-κB; VCAM1 – васкулярная молекула клеточной адгезии 1 – белок, входящий в суперсемейство иммуноглобулинов, участвует в адгезии лейкоцитов и эндотелиальных клеток, передаче сигналов; RAGE – рецептор конечных продуктов гликирования белков, опосредует многие физиологические функции, такие как рост нейронов, выживание и регенерация, играет важную роль в воспалительных реакциях, индуцируя продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов, способствует элиминации апоптотических клеток, является главным медиатором врожденного иммунного ответа.

Note. RAS – a family of related proteins which are expressed in all animal cell lineages and control activity of intracellular signaling cascades (such as PI3K/AKT/mTOR, MAP-kinase and others); Notch – a signaling system that modulates gene expression processes; NF-κB – nuclear factor, κB – a protein complex that regulates DNA transcription, cytokines synthesis and cells survival; TGF-β – transforming growth factor β – a protein (cytokines representative) that controls proliferation and cellular differentiation; sirtuin – silent information regulator, a class of proteins influencing gene transcription processes, stress tolerance, circadian rhythms regulation, mitochondrial biogenesis, and DNS reparation; AHR – aromatic hydrocarbon receptor, a protein, transcriptional factor performing regulation of plain aromatic systems (aromatic hydrocarbons) biological reactions, for example, cytochrome P450 enzymes activity regulation; cGAS – cyclic GMP-AMP synthase – a cytosolic DNA sensor activating interferon type 1 reaction, is a part of cGAS-STING DNA pathway (a part of congenital immune system of cytosolic DNA detection); NLR – NOD-like receptor – a class of cytoplasmic cell receptors classified as so-called pattern-recognition receptors (PRR). Nod-like receptors together with Toll-like receptors have an important role in congenital immunity, apoptosis regulation and inflammatory response; TLR – Toll-like receptor – a class of cellular receptors that recognize microorganisms conservative structures and activate cellular immune response together with NOD-like receptors an important role in congenital immunity, apoptosis regulation and inflammatory response; TNF-α – tumor necrosis factor α – an intracellular protein, a multifunctional anti-inflammatory cytokine that is synthesized by monocytes and macrophages. It influences lipids metabolism, coagulation, insulin resistance, endothelium functioning, and stimulates IL-1, IL-6, IL-8, interferon-γ production, activates leukocytes and nuclear transcriptional factor NF-κB; VCAM1 – vascular cell adhesion molecule 1 – protein, a member of the immunoglobulin super family participating in leukocytes and endothelial cells adhesion and in signal transmission; RAGE – receptor for advanced glycation end products of proteins that mediates many physiological functions such as neurons growth, survival and regeneration, plays an important role in inflammatory reactions inducing anti-inflammatory cytokines and chemokines production, contributes to apoptotic cells elimination, is the main mediator of natural immune response.

- иммунная теория старения – предположение о том, что старение косвенно контролируется сетью клеточных и молекулярных иммунных механизмов;
- теломерная – старение организма как следствие укорочения теломер хромосом и др. [2].

Наиболее состоятельной в настоящий момент принята теория так называемого инфламэйджинга (inflamaging от англ. inflammation – воспаление и aging – старение), согласно которой во время старения развивается хроническое асептическое слабовыраженное воспаление, которое лежит в основе патогенеза возраст-ассоциированных синдромов (например, синдрома старческой астении) и заболеваний (остеоартрита – ОА, падений, остеопороза, расстройств равновесия, артериальной гипертензии, нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Альцгеймера, Паркинсона, нарушений функции органов малого таза, сенсорных дефицитов и пр.) [3]. Причиной возникновения воспаления являются экзогенные и эндогенные факторы, такие как хронический стресс, повреждение клеточных структур и молекул (в том числе ДНК) свободными радикалами, деятельность патогенных микроорганизмов, накопление клетками в процессе жизнедеятельности дегрива и балластных молекул, а также характер питания и активность микробиоты кишечника [3, 4].

Данные факторы реализуют свои негативные эффекты за счет активации ряда сигнальных путей (см. таблицу).

Активация сигнальных путей приводит к повышению в крови провоспалительных цитокинов, например, интерлейкина ИЛ-6, ИЛ-8, TNF-α и других, которые рассматриваются рядом авторов как потенциальные маркеры выраженности процесса инфламэйджинга [4].

Показано, что физическая активность, когнитивный тренинг, правильное и разнообразное питание замедляют инфламэйджинг и могут способствовать профилактике или улучшению состояния пациентов пожилого и старческого возраста с синдромом старческой астении и другими гериатрическими проблемами, ассоциированными с данным процессом [10, 11]. Однако в ряде случаев нефармакологических медицинских вмешательств недостаточно, и необходимо дополнительное назначение лекарственных препаратов (ЛП) – так называемых антивозрастных, или anti-age-препаратов (anti-age medicine), которые способствуют поддержанию/улучшению функционального статуса (физического и когнитивного) пациента с сохранением максимально возможной его независимости от помощи посторонних лиц.

Одним из таких ЛП является инъекционный хондропротектор Алфлутоп – биоактивный концентрат из 4 видов мелкой морской рыбы с комплексным составом: глицозаминогликаны (мукополисахариды) – хондроитинсульфаты, кератансульфат, дерматансульфат, глюкокуроновая кислота, 14 аминокислот (аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, серин, треонин, аспарагиновая кислота,

метионин, гидроксипролин, глютаминовая кислота, фенилаланин, лизин, тирозин), глицерофосфолипидные соединения (мио-инозитол фосфат), пептиды, микроэлементы: Na, K, Ca, Mg, Cu, Fe, Mn, Zn [12].

Данный препарат показан для применения у пациентов с первичным и вторичным ОА различной локализации, а также остеохондрозом и спондилезом. Эти заболевания являются одними из наиболее часто наблюдаемых в пожилом и старческом возрасте. Так, около 10% мужчин и 18% женщин в популяции лиц старше 60 лет страдают ОА [13–15]. Важно, что данное заболевание способно не только значительно снизить качество жизни, но также повлечь за собой прогрессирование синдрома старческой астении и других гериатрических проблем, так как суставная боль приводит к снижению двигательной активности пожилого человека, что, в свою очередь, может провоцировать или усугублять течение запоров, приводить к социальной изоляции, депрессии, мальнутриции и зависимости пожилого человека от постоянной помощи. Таким образом, наличие у пациента выраженного процесса инфламэйджинга может повышать риски развития других патологий вследствие общих патогенетических и биохимических механизмов.

В основе патогенеза ОА лежит воспаление хрящевой ткани сустава (рис. 1), вызванное, как правило, чрезмерными механическими нагрузками. Это приводит к повреждению хряща и прямо или опосредованно (через сигналы от поврежденного межклеточного матрикса хряща) активирует сигнальные пути (TLR, NLRP, RAGE), приводящие к увеличению продукции цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-18, ЦОГ-2), хемокинов (Growth-related oncogene  $\alpha$ , связанный с ростом онкоген  $\alpha$ , chemokine ligand 2 – CCL2), образованию активных форм кислорода, деполимеризации гиалуроновой кислоты и запуску перекисного окисления липидов [17–20].

В норме запуск каскада катаболических реакций направлен на разрушение поврежденных тканей с последующим высвобождением факторов роста, которые активируют процессы репарации. Однако хондроциты пожилого человека имеют недостаточную реакцию на стимуляцию факторами роста, и это приводит к продолжающемуся разрушению матрикса хряща из-за несбалансированной катаболической и анаболической активности [16].

Очевидно, что воспаление в хрящевой ткани, наблюдаемое при ОА, имеет много общего с воспалением, лежащим в основе инфламэйджинга, что, по всей видимости, является одной из

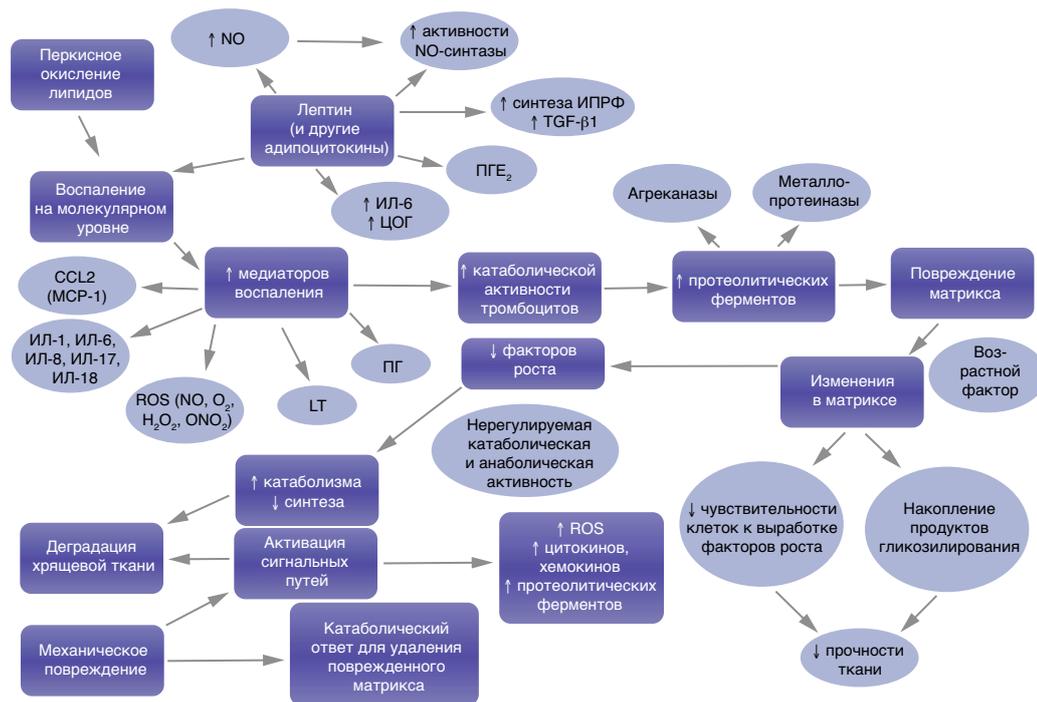
причин, по которым данная патология столь часто наблюдается у лиц пожилого и старческого возраста. Более того, хроническое слабое воспаление сустава является предшественником структурной деградации [20], что также очень напоминает развитие и постепенное прогрессирование старости и синдрома старческой астении.

Хондроитина сульфат, а также дерматансульфат и кератансульфат, входящие в состав Алфлутопа, относятся к группе соединений так называемых сульфатированных гликозаминогликанов (ГАГ). В матриксе хряща они соединены с белком и входят в состав протеогликанов. Суммарное количество ГАГ с возрастом снижается. Увеличение количества хондроитина сульфата в области сустава способствует повышению синтеза протеогликанов и коллагена, снижает по-

вреждающее действие NO и ROS [21] (рис. 2). Хондроитина сульфат обладает также противовоспалительным действием за счет ингибирования активности факторов транскрипции NF- $\kappa$ B и снижения синтеза цитокинов [22].

Следует подчеркнуть, что положительные эффекты Алфлутопа при воспалении и инфламэйджинге обусловлены не только наличием в составе ГАГ, но и совокупностью эффектов других компонентов. Так, например, цинк участвует в регуляции экспрессии металлопротеиназ и способен взаимодействовать с ИЛ-6 (белок острой фазы воспаления, высвобождаемый при ОА, который генерирует сигнальный каскад и в конечном итоге приводит к разрушению ткани сустава) и ФНО- $\alpha$  (активатор NF- $\kappa$ B и индуктор апоптоза), что оказывает

**Рис. 1. Схематичное изображение патогенеза воспалительной реакции в хряще при остеоартрозе [16].**  
**Fig. 1. Schematic representation of the pathogenesis of the inflammatory reaction in the cartilage in osteoarthritis [16].**



Примечание. ИПРФ – инсулиноподобный фактор роста, ЛТ – лейкотриены, ЦОГ – циклооксигеназа, ПГЕ<sub>2</sub> – простагландин E<sub>2</sub>, CCL2 (MCP-1) – monocyte chemoattractant protein 1/цитокин группы CC-хемокинов, ROS – reactive oxygen species/активные формы кислорода.  
 Note. IGF – insulin-like growth factor, LT – leukotrienes, COX – cyclooxygenase, PGE<sub>2</sub> – prostaglandin E<sub>2</sub>, CCL2 (MCP-1) – monocyte chemoattractant protein 1/cytokine of CC-chemokine group, ROS – reactive oxygen species.

положительное влияние в регулировании иммуновоспалительной реакции [16, 24].

Мио-инозитол фосфаты также могут оказывать противовоспалительное действие при заболеваниях суставов. Так, в экспериментах на животных моделях показано, что D-мио-инозитол-1,2,6-трифосфат обладает противовоспалительным действием как при остром, так и хроническом артрите [25, 26]. Предположительно, противовоспалительное действие мио-инозитола обусловлено снижением концентрации ИЛ-6 [27].

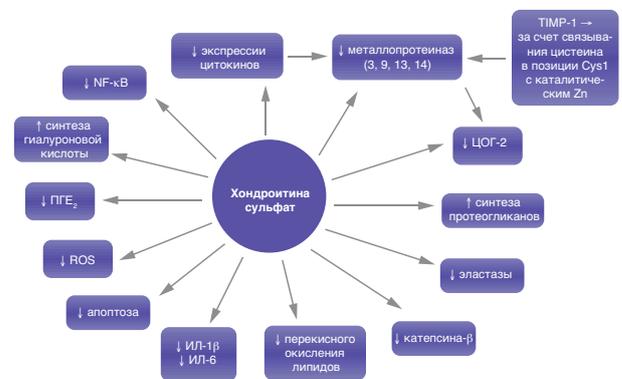
Аминокислоты, входящие в состав Алфлутопа, участвуют в синтезе белков и играют роль в восстановлении поврежденной хрящевой ткани, а также помогают бороться с воспалением за счет содержания изолейцина, лейцина [28].

Совокупность эффектов компонентов Алфлутопа продемонстрирована в ряде исследований *in vitro*. Так, в исследовании (Л. Олариу и соавт.) *in vitro* эффектов препарата Алфлутоп на некоторые внеклеточные сигнальные факторы, которые участвуют в воспалении при ОА, показано, что препарат Алфлутоп ингибирует внеклеточное высвобождение ИЛ-6, особенно при стимуляции клеток форболмиристацетатом и ФНО-α, а также ИЛ-8 и уровень внеклеточного VEGF, которые предотвращают или замедляют прогрессирование воспалительного каскада [29]. В другой работе по изучению *in vitro* хондровосстановительной способности препарата Алфлутоп (Л. Олариу и соавт., 2016) показано, что данный препарат стимулирует пролиферацию клеток и образование внеклеточного матрикса, модулируя внеклеточное высвобождение TGF-β, который через SMAD-зависимый путь индуцирует экспрессию агреканна в линиях хондрогенных клеток [30].

Таким образом, Алфлутоп не только обладает противовоспалительной активностью и предотвращает деградацию хряща, но также способствует его восстановлению, что наиболее актуально и эффективно на ранних стадиях ОА.

Другими преимуществами данного препарата являются возможность его парентерального (внутримышечного или

**Рис. 2. Эффекты компонентов препарата Алфлутоп при воспалении [21, 23].**  
**Fig. 2. The effects of the Alflutop components on inflammation [21, 23].**



Примечание. TIMP-1 – тканевой ингибитор металлопротеиназы-1; LIF – leukemia inhibitory factor/дифференцировки; NF-κB – транскрипционный фактор/контроль генов иммунного ответа, апоптоза; MMP – матриксные металлопротеиназы – семейство внеклеточных цинкзависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса. Играют роль в ремоделировании тканей, пролиферации, миграции и дифференциации клеток, апоптоза, а также задействованы в активации и деактивации хемокинов и цитокинов.  
 Note. TIMP-1 – tissue inhibitor of metalloproteinase 1; LIF – leukemia inhibitory factor/ differentiation; NF-κB – transcriptional factor/control of immune response genes, apoptosis; MMP – matrix metalloproteinases – family of extracellular zinc-dependant endopeptidases able to destroy all types of extracellular matrix proteins. They play a role in tissue remodeling, proliferation, cells migration and differentiation, apoptosis, and take part in chemokines and cytokines activation and deactivation.

внутрисуставного) введения, небольшая по сравнению с энтеральным применением хондроитина сульфата длительность курса терапии и безопасность.

Так, энтеральный прием хондроитина сульфата характеризуется низкой биодоступностью (около 13%). Отчасти это может быть объяснено утилизацией хондроитина сульфата под действием микробиоты. Например, в исследовании D. Ndeh и соавт. продемонстрировано, что бакте-

рия *Bacteroides thetaiotaomicron* – представитель человеческой микробиоты – может активно метаболизировать ГАГ, хондроитина сульфат, дерматансульфат и гиалуроновую кислоту под действием фермента BtCDH, относящегося к семейству полисахаридных лиаз PL29 [31]. Алфлутоп при его внутрисуставном введении в полном объеме оказывается в месте, где наиболее необходим, оказывает свой терапевтический эффект и не подвергается метаболизму со стороны микробиоты [12].

Длительность курса лечения Алфлутопом составляет 20 дней (по 1 мл в день, внутримышечно, в течение 20 дней с возможностью повторения курса через 6 мес).

Для Алфлутопа, согласно инструкции по медицинскому применению, не выявлено межлекарственных взаимодействий, а значит, риск развития нежелательных реакций на фоне данного препарата невысок [12].

Все сказанное особенно актуально для пациентов пожилого возраста, у которых помимо ОА есть синдром мальабсорбции или несколько сопутствующих заболеваний, требующих одновременного приема нескольких ЛП.

Конечно, парентеральное введение ЛП может иметь ряд особенностей, например, специально оборудованное помещение и квалифицированный медицинский персонал, обученный выполнять внутрисуставные инъекции с обязательным соблюдением правил асептики и антисептики для предотвращения инфекционных осложнений. Вместе с тем внутримышечное применение препарата Алфлутоп используется в рутинной амбулаторной и стационарной практике. Стоит отметить, что в недавно завершеном многоцентровом рандомизированном исследовании эффективности и безопасности препарата Алфлутоп была показана равная эффективность способа назначения по 2 мл №10 через день по сравнению с режимом назначения №20 по 1 мл, ежедневно, внутримышечно. Так, назначение препарата через день может быть более удобным для некоторых групп пациентов, так как повышает приверженность к терапии и таким образом эффективность терапии [32]. Возможно сочетание внутримышечного и внутрисуставного введений препарата.

Таким образом, применение комплексного препарата Алфлутоп способствует не только облегчению болевого синдрома и улучшению состояния хряща, при болях в суставах и спине на начальных и ранних стадиях ОА, но также оказывает положительное действие на процессы восстановления в том числе ассоциированные с возрастными изменениями в организме (inflammaging), за счет воздействия на вовлеченные сигнальные пути. Данный препарат также опосредованно может способствовать профилактике некоторых гериатрических проблем (запоры, социальная изоляция, депрессия и др.), а потому является ярким представителем антивозрастных препаратов (anti-age medicine).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

#### Литература/References

1. Кишкун А.А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. [Kishkun A.A. Biological age and aging: the possibilities of determining and ways of correction. *Rukovodstvo dlia vrachei*. Moscow: GEOTAR-Media, 2008 (in Russian).]
2. Гериатрия. Национальное руководство. Под ред. О.Н.Ткачевой, Е.В.Фроловой, Н.Н.Яхно. Сер.: Национальные руководства. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. [Geriatrics. National leadership. Pod red. O.N.Tkachevoi, E.V.Frolovoi, N.N.Iakhno. Ser.: Natsional'nye rukovodstva. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian).]
3. Franceschi C, Garagnani P, Parini P et al. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14 (10): 576–90.
4. Shijin Xia, Xinyan Zhang, Songbai Zheng et al. An Update on Inflamm-Aging: Mechanisms, Prevention, and Treatment. *J Immunol Res* 2016; 2016: 8426874.
5. Minamino T, Yoshida T, Tatenoe K. Ras induces vascular smooth muscle cell senescence and in ammation in human atherosclerosis. *Circulation* 2003; 108 (18): 2264–9.
6. Quillard T, Charreau B. Impact of Notch signaling on inflammatory responses in cardiovascular disorders. *Int J Mol Sci* 2013; 14 (4): 6863–68.
7. Ebersole JL et al. Aging, inflammation, immunity and periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2016; 72: 54–75.
8. Franceschi C, Garagnani P, Vitale G et al. Inflammaging and "garb-aging". *Trends Endocrinol Metab* 2017; 28: 199–212.
9. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med* 2014; 69: S4–S9.
10. Puts MTE, Toubasi S, Andrew MK et al. Interventions to prevent or reduce the level of frailty in community-dwelling older adults: a scoping review of the literature and international policy. *Age Ageing* 2017; 46: 383–92.
11. Rydwick E, Frändin K, Akner G. Effects of a physical training and nutritional intervention program in frail elderly people regarding habitual physical activity level and activities of daily living. A randomized controlled pilot study. *Arch Gerontol Geriatr* 2010; 51: 283–9.
12. Государственный реестр лекарственных средств. Available at: grls.rosminzdrav.ru [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. Available at: grls.rosminzdrav.ru (in Russian).]
13. Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R et al. Osteoarthritis. *Lancet* 2015; 386 (9991): 376–87.
14. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388 (10053): 1545–602.1
15. March L, Smith EU, Hoy DG et al. Burden of disability due to musculoskeletal (MSK) disorders. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014; 28 (3): 353–66.
16. Jerosch J. E Effects of Glucosamine and Chondroitin Sulfate on Cartilage Metabolism in OA: Outlook on Other Nutrient Partners Especially Omega-3 Fatty Acids. *Int J Rheumatol* 2011; 2011: 969012.
17. Yamazaki K, Fukuda K, Matsukawa M et al. Cyclic tensile stretch loaded on bovine chondrocytes causes depolymerization of hyaluronan: involvement of reactive oxygen species. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3151–8.
18. Kurz B, Lemke A, Kehn M et al. Influence of tissue maturation and antioxidants on the apoptotic response of articular cartilage after injurious compression. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 123–30.
19. Bar-Or D, Rael LT, Thomas GW, Brody EN. Inflammatory Pathways in Knee Osteoarthritis: Potential Targets for Treatment. *Curr Rheumatol Rev* 2015; 11 (1): 50–8.
20. Sokolove J, Lepus CM. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2013; 5 (2): 77–94.
21. Панасюк А.Ф., Ларионов Е.В. Хондроитинсульфаты и их роль в обмене хондроцитов и межклеточного матрикса хрящевой ткани. *Научно-практическая ревматология*. 2000; 2: 46–55. [Panasiuk A.F., Larionov E.V. Khondroitinsulfaty i ikh rol' v obmene khondrotsitov i mezhkletchnogo matriksa khriashchevoi tkani. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2000; 2: 46–55 (in Russian).]
22. Stabler TV, Huang Z, Montell E et al. Chondroitin sulphate inhibits NF-κB activity induced by interaction of pathogenic and damage associated molecules. *Osteoarthritis Cartilage* 2017; 25: 166–74.
23. Бадюкин В.В. Клиническая оценка фармакологической активности препарата хондроитина сульфат. *Лечащий врач*. 2012; 10: 92. [Badokin V.V. Klinicheskaja otsenka farmakologicheskoi aktivnosti preparata khondroitina sulfat. *Lechashchii vrach*. 2012; 10: 92 (in Russian).]
24. Mocchegiani E, Costarelli L, Giacconi R et al. Nutrient-gene interaction in ageing and successful ageing. A single nutrient (zinc) and some target genes related to inflammatory/immune response. *Mechanisms Ageing Development* 2006; 127 (6): 517–25.
25. Claxon A, Morris C, Blake D et al. The anti-inflammatory effect of D-myo-inositol-1,2,6-trisphosphate (PP56) on animal models of inflammation. *Agents Actions* 1990; 29: 68–70.
26. Kidd BL, Cruwys S, Mapp PI, Blake DR. Role of the sympathetic nervous system in chronic joint pain and inflammation. *Ann Rheumatic Dis* 1992; 51: 1188–91.
27. Ostrin EJ et al. Myo-Inositol Reduces Pro-Tumoral IL6 Inflammation in a Mouse Model of Lung Cancer Chemoprevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: A4955.
28. Saxena RN, Pendse VK, Khanna NK. Anti-inflammatory and analgesic properties of four amino acids. *Ind J Physiol Pharmacol* 1984; 28 (4): 299–305.
29. Оларю Л., Димитриу Б., Бусэ Э., Росою Н. In vitro эффект препарата алфлутоп на некоторые внеклеточные сигнальные факторы, участвующие в воспалении при остеоартрите. *Вестн. Академии румынских ученых. Статьи по биологическим наукам*. 2015; 4 (2). [Olariu L., Dimitriu B., Buse E., Rosoiu N. In vitro efekt preparata alfllutoп na nekotorye vnekletochnye signal'nye faktory, uchastvuiushchie v vospalenii pri osteoartrite. *Vestn. Akademii rumynskikh uchennykh. Statii po biologicheskim naukam*. 2015; 4 (2) (in Russian).]
30. Оларю Л., Пятюгорская Н., Димитриу Б. и др. In vitro хондровосстановительная способность препарата алфлутоп, доказанная на культурах хондроцитов. *Roman Biotech Letters* 2016; 22 (6).

31. Ndeh D, Munoz Munoz J, Cartmell A et al. The human gut microbe *Bacteroides thetaiotaomicron* encodes the founding member of a novel glycosaminoglycan-degrading polysaccharide lyase family PL29. *JBC* 2018; 293 (46): 17906–16.  
[Olariu L., Piatiogorskaia N., Dimitriu B. et al. In vitro khondrosvstanovitel'naia sposobnost' preparata alflutop, dokazannaia na kul'turakh khondrotsitov. *Roman Biotech Letters* 2016; 22 (6) (in Russian).]
32. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Лила А.М. и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 1: оценка эффективности препарата при различных схемах применения. *Современная ревматология*. 2019. 13 (3): 51–9.  
[Alekseeva L.I., Taskina E.A., Lila A.M. et al. Mnogotsentrovое prospektivnoe randomizirovannoe issledovanie effektivnosti i bezopasnosti preparata Alflutop® v al'terniruiushchem rezhime po sravneniiu so standartnym rezhimom. Soobshchenie 1: otsenka effektivnosti preparata pri razlichnykh skhemakh primeneniia. *Sovremennaia revmatologija*. 2019. 13 (3): 51–9 (in Russian).]

---

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

---

**Переверзев Антон Павлович** – канд. мед. наук науч. сотр. лаб. клинической фармакологии и фармакотерапии ОСП РГНКЦ ФГАОУ «РНМУ им. Н.И. Пирогова», член РАГГ. E-mail: [acchirurg@mail.ru](mailto:acchirurg@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7168-3636>

**Ткачева Ольга Николаевна** – д-р мед. наук, проф., дир. ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова», гл. внештат. специалист-гериатр Минздрава России, президент РАГГ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

**Ермакова Дарья Владимировна** – студентка ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9821-3319>

**Котовская Юлия Викторовна** – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова», член РАГГ, член расширенного правления Европейского общества гериатрической медицины. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1628-5093>

**Остроумова Ольга Дмитриевна** – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. клинической фармакологии и фармакотерапии ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова», зав. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, член РАГГ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

**Anton P. Pereverzev** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: [acchirurg@mail.ru](mailto:acchirurg@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7168-3636>

**Olga N. Tkacheva** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

**Darya V. Ermakova** – Student, People's Friendship University of Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9821-3319>

**Yulia V. Kotovskaya** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1628-5093>

**Olga D. Ostroumova** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

---

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2019

## Пресс-релиз

Новые рекомендации Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC)

# Комбинированная терапия Ксарелто® (ривароксабаном) 2,5 мг 2 раза в день в сочетании с ацетилсалициловой кислотой теперь рекомендована для лечения пациентов с хронической ишемической болезнью сердца

- Клинические рекомендации Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) предписывают рассмотреть назначение терапии ривароксабаном (2,5 мг 2 раза в сутки) в сочетании с низкой дозой ацетилсалициловой кислоты (АСК) 1 раз в сутки в лечении пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) высокого риска сердечно-сосудистых осложнений.
- Новые рекомендации включают в себя изменение номенклатуры: термин «стабильная ИБС» изменен на «хронический коронарный синдром» (ХКС), чтобы лучше отразить различные клинические сценарии течения заболевания, а также постоянно сохраняющийся высокий риск возникновения инфаркта миокарда, инсульта и смерти в этой популяции пациентов.

ESC опубликовало новые клинические рекомендации по лечению пациентов с ХКС [1], а также по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям [2]. Рекомендации по ХКС должны заменить руководство от 2013 г. по лечению стабильной ИБС. В обновленном документе в качестве варианта лечения пациентов с ХКС, входящих в группу высокого риска ишемических событий и без высокого риска кровотечений, рекомендовано рассмотреть возможность лечения ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в день в сочетании с низкой дозой АСК 1 раз в сутки. Другое новое руководство ESC «Диабет, предиабет и сердечно-сосудистые заболевания» [2] также рекомендует применять эту схему для лечения пациентов с сахарным диабетом и ХКС или заболеванием периферических артерий (ЗПА). Новый анализ результатов исследования COMPASS, опубликованный в журнале *«Journal of the American College of Cardiology»* [3] в июле этого года, продемонстрировал, что комбинированную терапию ривароксабаном в сочетании с АСК в первую очередь следует рассмотреть у пациентов с высоким риском ишемических событий, а именно – у пациентов с сочетанием ИБС и ЗПА или сопутствующим сахарным диабетом.

Профессор Джон Эйкельбум, доцент отделения гематологии и тромбозмембранозных осложнений медицинского факультета Университета Макмастера, Канада, утверждает: «ХКС остаются основной причиной сердечно-сосудистых осложнений и смертности во всем мире. Это прогрессирующее состояние, которое не достигает стабилизации, поэтому добавление в новую версию клинических рекомендаций ESC возможности применения комбинации Ксарелто® и АСК с классом IIa, – это значительный прогресс в лечении ХКС. Благодаря этому у пациентов появится больше шансов получить пользу от лечения».

В настоящее время сочетание АСК и второго антитромботического препарата, например, ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день, рекомендовано пациентам с многососудистой ИБС, у которых есть хотя бы один из следующих факторов риска: ЗПА, рецидивирующий инфаркт миокарда, сахарный диабет, требующий лекарственной терапии, или хроническая болезнь почек. Такая комбинация также рекомендуется пациентам, перенесшим инфаркт миокарда и имеющим высокий риск развития ишемических событий и без высокого риска развития кровотечения.

Для пациентов с сахарным диабетом и заболеванием артерий нижних конечностей с клиническими проявлениями и без высокого риска развития кровотечения также следует рассмотреть возможность назначения комбина-

ции АСК и ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день. Рекомендации ESC по лечению ХКС и сахарного диабета – это первые международные руководства, в которых отмечается возможность применения такой комбинации антитромботических препаратов.

В новом руководстве также изменена номенклатура: «стабильная ИБС» заменена на ХКС. Это изменение отражает реально существующий постоянный риск возникновения инфаркта миокарда и инсульта у пациентов с ХКС. Атеросклеротическое заболевание – это динамический процесс, который может привести к угрожающим жизни тромботическим явлениям, включая инсульты и инфаркты, остающиеся основной причиной смерти во всем мире.

Включение комбинации ривароксабана с АСК в рекомендации основано на данных исследования COMPASS, которое показало, что такая схема терапии способствовала снижению суммарного риска развития инсульта, сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда на 24% (снижение относительного риска) по сравнению с монотерапией АСК в дозе 100 мг 1 раз в сутки у пациентов с ИБС и/или ЗПА [4], включая снижение относительного риска возникновения инсульта на 42% и снижение общей смертности на 18%. Результаты рандомизированного контролируемого исследования III фазы COMPASS были опубликованы в 2017 г., после его досрочного завершения в связи с выявленным благоприятным профилем эффективности комбинированной терапии ривароксабаном в сочетании с АСК.

Новый анализ результатов исследования COMPASS, опубликованный в журнале *«Journal of the American College of Cardiology»* в июле этого года, показал, что наибольшая клиническая польза наблюдается у пациентов, по крайней мере, с одним из следующих факторов риска: поражение двух или более сосудистых бассейнов, сахарный диабет, нарушение функции почек или хроническая сердечная недостаточность. У этих пациентов снижение риска сердечно-сосудистых событий было более выраженным по сравнению с пациентами без перечисленных факторов риска.

«Мы рады, что ESC оценило преимущества, которые может принести пациентам добавление Ксарелто® в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки к АСК, и включило эту комбинацию в обновленные рекомендации 2019 г., всего через 2 года после публикации результатов исследования COMPASS, – заявил д-р Майкл Девой, руководитель отдела по медицинским вопросам и фармаконадзору Фармацевтического подразделения Bayer AG. – Сочетание Ксарелто® (2,5 мг дважды в сутки) с АСК дает возможность изменить клиническую

практику и улучшить прогноз в лечении пациентов с ИБС и/или ЗПА».

### О препарате ривароксабан

Ривароксабан – новый 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 АСК или с АСК и тиагопиридином – клопидогрелом или тиклопидином.
- Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ИБС или ЗПА в комбинированной терапии с АСК.

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 Bayer, дальнейшее его изучение проводится совместно с компанией Janssen Research & Development, LLC. Правом на продажу препарата ривароксабан во всех странах, кроме США, обладает компания Bayer, право на продажу на территории США принадлежит компании Janssen Pharmaceuticals, Inc. (компания Johnson & Johnson). На сегодняшний день опыт применения ривароксабана накоплен более чем у 50 млн пациентов в мире\*.

### Bayer: Science For A Better Life

Bayer – международный концерн с экспертизой в области естественных наук: здравоохранения и сельского хозяйства. Продукты и решения компании направлены на улучшение 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 2018 г. составили 39,6 млрд евро. Капитальные затраты составили 2,6 млрд евро, расходы на исследования и разработки – 5,2 млрд евро. Численность со-

трудников концерна составила приблизительно 117 тыс. человек. Более подробная информация доступна на сайте [www.bayer.ru](http://www.bayer.ru).

### Примечание

Пресс-релиз содержит информацию о рецептурных лекарственных средствах. Использование данной информации для подготовки публикаций должно производиться в соответствии с законодательством Российской Федерации о рекламе (включая, но не ограничиваясь, ст. 24 Федерального закона от 13.03.2006 №38-ФЗ «О рекламе»), согласно которому, в частности, реклама лекарственных средств, отпускаемых по рецепту врача, допускается исключительно в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий, а также в предназначенных для медицинских и фармацевтических работников специализированных печатных изданиях. Несоблюдение указанных требований (а именно – упоминание названия препарата, размещение изображения упаковки или ее элементов в средствах массовой информации, не относящихся к специализированным печатным изданиям, предназначенным для медицинских и фармацевтических работников) влечет административную ответственность.

### 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](http://www.bayer.com). Компания не несет ответственности за обновление данных заявлений в отношении будущего или за их соответствие будущим мероприятиям или развитию.

### Литература/References

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2019; 1–71. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
2. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD *Eur Heart J* 2019; 1–69. DOI:10.1093/eurheartj/ehz486
3. Anand SS, Eikelboom JW, Dyal L et al. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin in Relation to Vascular Risk in the COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73 (5): 3271–80. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.02.079
4. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J et al. COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1319–30.

\*Расчеты проводились на основе базы данных IQVIA MIDAS, B01F0 and B01E0 groups by EphMRA-classification, FY 2018.

# Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с острым коронарным синдромом и типами поведенческой активности А, АБ, Б

А.И. Мартынов<sup>1</sup>, Е.В. Акатова<sup>1</sup>, Е.И. Первичко<sup>2</sup>, О.П. Николин<sup>1</sup>, И.В. Урлаева<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №40» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

✉ md.urlaeva@yandex.ru

## Аннотация

**Цель.** Изучение влияния типа поведенческой активности на симпатическую нервную систему у пациентов с острым коронарным синдромом – ОКС (нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда).

**Материалы и методы.** Исследование включало 100 пациентов с ОКС, которые в последующем поделены на группы в соответствии с основным заболеванием – острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией. Средний возраст больных составил 62,09±5,46 года, терапия согласно основному заболеванию. У всех пациентов собран анамнез перенесенных и сопутствующих заболеваний, проводились антропометрические измерения, физикальный осмотр, а также наблюдение в течение последующих 24 мес после включения в исследование. В динамике выполнялись холтеровское мониторирование, суточный мониторинг артериального давления (АД), эхокардиография. Диагностика типов поведенческой активности проводилась с использованием тестовой методики «Тип поведенческой активности», разработанной на основе опросника Jenkins Activity Survey (JAS), опубликованного в 1974 г. С. David Jenkins, русскоязычная адаптация выполнена в Национальном медицинском исследовательском центре психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева (Л.И. Вассерман, Н.В. Гуменюк).

**Результаты.** Пациенты с ОКС и поведением типа А демонстрируют повышенную активность симпатической нервной системы в виде более высокого уровня систолического и диастолического АД, высокой вариабельности АД, повышенной скорости подъема АД в утренние часы, более высокой частоты сердечных сокращений в течение суток в сравнении с типами поведения АБ и Б, что может рассматриваться как неблагоприятный прогностический предиктор сердечно-сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, поведенческая активность типа А, симпатическая нервная система, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда.

**Для цитирования:** Мартынов А.И., Акатова Е.В., Первичко Е.И. и др. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с острым коронарным синдромом и типами поведенческой активности А, АБ, Б. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 89–94. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190726

Original Article

## Functional state of the cardiovascular system in patients with acute coronary syndrome and types of behavioral activity A, AB, B

Anatoly I. Martynov<sup>1</sup>, Evgeniya V. Akatova<sup>1</sup>, Elena I. Pervichko<sup>2</sup>, Olesya P. Nikolin<sup>1</sup>, Inna V. Urlaeva<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>City Clinical Hospital №40, Moscow, Russia

✉ md.urlaeva@yandex.ru

## Abstract

**Aim.** To study the effect of behavioral activity type on the sympathetic nervous system in patients with acute coronary syndrome – ACS (unstable angina and acute myocardial infarction).

**Materials and methods.** The study included 100 patients with ACS, who were subsequently divided into groups according to the main disease – acute myocardial infarction and unstable angina. The median age was 62.09±5.46 years, therapy according to the underlying disease. All patients had anamnesis of previous and concomitant diseases, anthropometric measurements, physical examination, and observation during the next 24 months after inclusion in the study. In dynamics he carried out daily monitoring of electrocardiogram, daily monitoring of blood pressure (BP), echocardiography. Diagnosis of types of behavioral activity was carried out using the test method "type of behavioral activity" developed on the basis of the questionnaire Jenkins Activity Survey (JAS), published in 1974 by C. David Jenkins, the Russian-language adaptation was performed in Bekhterev Psychoneurological Research Institute (L.I. Wasserman, N.V. Gumenyuk).

**Results.** Patients with ACS and behavioral type A activity demonstrate increased activity of the sympathetic nervous system in the form of a higher level of systolic and diastolic BP, high variability of BP, increased rate of BP rise in the morning, a higher heart rate during the day in comparison with the types of behavior of AB and B, which can be considered as an unfavorable prognostic predictor of cardiovascular complications.

**Key words:** acute coronary syndrome, type A behavior, sympathetic nervous system, unstable angina, acute myocardial infarction.

**For citation:** Martynov A.I., Akatova E.V., Pervichko E.I. et al. Functional state of the cardiovascular system in patients with acute coronary syndrome and types of behavioral activity A, AB, B. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 89–94. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190726

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в течение многих лет являются главной причиной смертности населения, в том числе в экономически развитых странах. Ежегодно от ССЗ в мире умирают около 17,5 млн человек. По информации Федеральной службы государственной статистики, в 2017 г. смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) составила 46% [1].

На сегодняшний день известно, что в развитии и прогрессировании ИБС играет роль множество факторов, в том числе и психологических, в числе которых прежде всего выделяют эмоционально-личностные особенности

субъектов и связанные с ними типы поведенческой активности (ТПА) [2]. Особый интерес для психологов и кардиологов представляет так называемый поведенческий тип А (ПТА). Еще в 1960-е годы калифорнийские кардиологи Мейер Фридман и Рэй Розенман по результатам более чем 8-летнего наблюдения свыше 3 тыс. человек, показали, что за этот период у мужчин с определенным набором эмоционально-личностных и поведенческих характеристик, впоследствии названным ПТА, зарегистрировано вдвое больше случаев ИБС, чем у мужчин с противоположным поведением, так называемым поведением типа Б [3]. Эти результаты не менялись даже после принятия в

расчет диеты, возраста, курения и других переменных. Позже в других исследованиях такое удвоение риска в связи с наличием признаков поведения типа А и у мужчин, и у женщин подтвердилось. При аутопсии и рентгенологическом обследовании стенок коронарных сосудов обнаружилась корреляция между ПТА и тяжестью атеросклеротических изменений исследуемых сосудов [4]. Проанализировав эти данные, в 1981 г. Американская кардиологическая ассоциация заключила, что поведение типа А следует рассматривать в качестве одного из значимых факторов риска ИБС. По данным ряда авторов [5–7], лица типа А проявляют стремление к признанию, соревнованию, преувеличенную потребность в своей деятельности, испытывают постоянную тревогу, ответственность, постоянное чувство недостатка времени, нетерпение к остальным. Для них типичны эмоционально насыщенная речь с тенденцией перебивать собеседника, напряженность мышц лица и рук, торопливость, нетерпение, стремление к достижениям, отсутствие удовлетворения от завершения работы и отдыха. Им присущи склонность остро реагировать даже на незначимые события, ригидность в установках и отношениях, затрудненность адаптации к новым условиям, нередко скрытая агрессия и подозрительность. Показано, что у лиц типа А доминирование более выражено и для них очень важен социальный статус [8]. Типу А более свойственны экстраверсия, склонность к риску, характерны сдерживание эмоций, недоверие к людям. Однако эти лица более совестливы и воспитанны, восприимчивы к социальной поддержке при стрессах, что может рассматриваться в качестве важного терапевтического ресурса.

У лиц с поведением типа Б эти черты менее выражены. Они более умеренны в движениях, чередуют работу и напряжение с отдыхом, признаки эмоциональной напряженности у них слабо выражены. Естественно, что значительная часть индивидуумов не соответствует полностью указанным типам, поэтому классифицируется как промежуточный тип АБ. Выделяют еще одну ярко выраженную черту, характерную для лиц с поведением типа А, – враждебность и подавляемую агрессивность. Дело в том, что психологами выявлено, что при достижении своих целей, а также в конкурентной борьбе лица с ПТА более выражено проявляют агрессивность. Доказано, что стрессоустойчивые индивиды более активны и способны в ответ на стрессовую ситуацию выстраивать новые задачи и справляться с возникшими трудностями. Одним из вероятных биологических механизмов, приводящих к ИБС, является характер реакции симпатической нервной системы индивида на стресс. Находясь в экспериментальной стрессовой ситуации (например, при угрозе неудачи, изматывании или противоречивых требованиях), большинство лиц с ПТА испытывают чувство гнева, раздражение и напряжение. При этом у респондентов с высоким показателем враждебности, как их личной особенности, увеличение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и выделения стрессовых гормонов гораздо выше, чем у участников исследования с низким показателем враждебности. Повышенное содержание адреналина сопровождается увеличением количества жирных кислот и холестерина в крови за счет мобилизации жировых депо. В печени усиливается синтез липопротеидов, в связи с чем повышается их выход в кровь. Кроме того, в таких ситуациях возникают спазмы сосудов, увеличивается вязкость крови, что также усиливает процессы тромбообразования. Возможно, у «враждебных» и «невраждебных» людей нервная система фундаментально различается. У возбужденных и расстроенных «невраждебных» индивидов парасимпатическая нервная система срабатывает подобно гасящему выключателю и успокаивает их. У «враждебных» индивидов парасимпатическая нервная система, вероятно, слаба, и в моменты гнева происходит повышенный выброс адреналина [9].

Таким образом, согласно классическим представлениям М. Фридмана и Р. Розенмана, пациенты с поведением типа А более подвержены риску раннего развития ИБС с высокой частотой осложнений и вероятностью неблагоприятного исхода. У пациентов с типом личности А в 84% случаев обнаруживается стойкое повышение АД, что часто предшествует возникновению ИБС [10]. Однако в целом ряде других работ справедливо поставлена под сомнение попытка «унифицировать» поведенческие проявления пациентов с ИБС: указывается на преобладание характеристик типа А лишь среди пациентов с ИБС мужского пола [11] или же у участников исследований с повышенным АД, но не получавших антигипертензивную терапию [12]. Более того, результаты проспективного исследования L. Sirgi и соавт., проведенного на большой выборке (свыше 1300 пациентов), позволили выявить тип личности А лишь у 1/3 пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и ИБС [13]. В обширном проспективном исследовании причин смертности пожилых мужчин, выполненном под эгидой Международного журнала поведенческой медицины, которое начато в 1980-е гг. в Куопио (Финляндия), приняли участие 2682 мужчины с диагнозом ИБС в возрасте 42–60 лет на момент начала исследования [14]. В момент начала исследования все мужчины обследованы на предмет наличия признаков поведения типа А с использованием диагностического опросника Дженкинса (Jenkins Activity Survey, JAS). Результаты лонгитюдного наблюдения (в среднем 20,6 года) показали отсутствие связи между наличием признаков поведения типа А, наличием ССЗ и последующей смертностью от них, что позволило авторам сформулировать вывод о невозможности рассмотрения типа поведения А в качестве фактора риска ССЗ и смертности от них [14].

Однако необходимо признать, что концепция М. Фридмана и Р. Розенмана, несмотря на возникающие к ее содержанию вопросы, продолжает оставаться популярной в кругах медицинской общественности, что во многом обусловлено ее практической значимостью: еще в 1970–1980-е годы описаны и продолжают описываться до сих пор многочисленные плодотворные попытки когнитивно-бихевиорального воздействия на характеристики данных поведенческих типов, приводящие в результате к уменьшению психосоматической симптоматики у пациентов с ИБС [15–17].

Учитывая изложенное, нами поставлена задача изучить функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у лиц с острым коронарным синдромом (ОКС) с различными ТПА и оценить их влияние на симпатическую нервную систему этих пациентов.

## Материалы и методы

В исследование были включены 100 пациентов, средний возраст которых составил  $62,09 \pm 5,46$  года, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии с правильным диагнозом ОКС и установленным в последующем диагнозом «острый инфаркт миокарда» (ОИМ) и «нестабильная стенокардия» (НС). Все пациенты обследованы психологом. При обследовании они заполняли опросник определения ТПА. По результатам опроса психологом определялся ТПА каждого больного. Все пациенты были разделены на 3 группы по принадлежности их к тому или иному ТПА: А, АБ и Б. Внутри каждой группы пациенты также были поделены на подгруппы с основным заболеванием – ОИМ и НС. Группу А составили 33 человека, группа АБ – 34, группу Б – 33. Больные находились под наблюдением в течение года. Всем им проводилось антропометрическое измерение: рост, масса тела, окружность талии и бедер. Также выполнялись суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру, суточный мониторинг АД (СМАД), эхокардиография (ЭхоКГ). В ходе холтеров-

**Таблица 1. Динамика показателей холтеровского мониторирования у пациентов с поведением типа А, АВ и Б**  
**Table 1. Holter monitoring parameters dynamics in patients with type A, AB, and B behavior**

Показатель (M±S)	Группа А			Группа АВ			Группа Б		
	1 мес	6 мес	12 мес	1 мес	6 мес	12 мес	1 мес	6 мес	12 мес
Циркадность	1,16±0,07	1,18±0,07	1,20±0,06	1,14±0,08	1,17±0,07	1,14±0,06	1,16±0,08	1,21±0,13	1,21±0,11
Минимальная ЧСС	44,2±5,5	45,3±5,6	46,1±5,9	46,6±9,0	49,6±8,8	47,6±8,5	44,6±6,2	45,2±5,7	45,4±5,5
Максимальная ЧСС	98,6±16,6	101,8±16,5	104,1±19,0	102,4±28,6	108,7±23,9	104,6±15,4	92,7±16,2	101,6±22,2	101,1±19,5
Средняя ЧСС дневная	69,3±9,9	74,2±9,3*	72,2±14,1*	62,3±14,3	61,7±15,3	62,0±10,9	60,2±8,6	61,0±8,4	62,3±7,9
Средняя ЧСС ночная	55,3±9,6	56,9±10,5	58,8±12,0	58,5±11,1	58,6±12,7	58,4±7,2	51,5±7,1	53,0±5,5	54,2±7,1
Эпизоды брадикардии	213±37*	219±36*	221±38*	296±27	228±26	278±26	307±35	306±32	283±32
Эпизоды тахикардии	42±15*	41±13*	49±16*	16±8	18±6	7±9	25±12	29±11	33±10
QT cor.	392,8±32,6	401,3±32,9	403,7±27,7	390,3±39,8	397,7±40,2	393,2±29,2	392,0±33,7	393,9±29,2	394,8±29,50

\*Здесь и далее в табл. 2–4, 6: достоверность различий ( $p<0,05$ ).

\*Hereinafter in tables 2–4, 6: statistical significance ( $p<0.05$ ).

**Таблица 2. Динамика показателей холтеровского мониторирования электрокардиограммы у пациентов с ОИМ, НС в зависимости от типа поведения (А, АВ, или Б)**  
**Table 2. Holter monitoring parameters dynamics in patients with acute myocardial infarction, unstable angina depending on behavior type (A, AB, or B)**

ТПА	Показатель (M±S)	1 мес		6 мес		12 мес	
		НС	ОИМ	НС	ОИМ	НС	ОИМ
А	Циркадность	1,16±0,06	1,16±0,11	1,16±0,07	1,22±0,06	1,19±0,06	1,25±0,06
	Минимальная ЧСС	44,8±5,6	42,4±5,3	45,5±4,7	44,6±8,2	45,7±4,2	47,2±10,1
	Максимальная ЧСС	97,7±18,6	101,4±9,3	98,9±16,5	110,6±14,4	99,9±16,6	116,6±22,1
	Средняя ЧСС дневная	64,8±9,1	66,8±13,0	64,9±8,6	74,2±8,3	65,8±8,1	83,2±20,8
	Средняя ЧСС ночная	55,3±10,7	55,4±6,0	56,0±11,6	59,6±6,2	57,0±11,0	64,4±14,7
	Эпизоды брадикардии	287,5±27,2*	510,6±59,4	284,3±26,0*	431,4±54,4	310,4±27,8*	465,4±64,8
	Эпизоды тахикардии	51,0±12,3*	13,4±4,6	48,3±11,5*	18,0±12,2	57,0±12,7*	23,6±6,7
	QTc	394,9±35,9	385,0±15,6	401,0±34,7	402,5±29,6	402,5±28,5	408,0±27,9
АВ	Циркадность	1,15±0,08	1,13±0,08	1,17±0,08	1,16±0,07	1,13±0,04	1,16±0,07
	Минимальная ЧСС	46,7±10,3	46,4±7,4	50,9±10,2	47,9±6,6	48,5±10,0	46,3±6,5
	Максимальная ЧСС	108,3±36,7	94,4±8,3	113,2±29,7	102,7±12,0	102,6±16,7	107,1±14,3
	Средняя ЧСС дневная	66,1±15,6	61,9±13,0	75,6±17,2	66,4±11,3	67,8±11,0	63,9±11,1
	Средняя ЧСС ночная	59,7±12,0	54,6±9,6	64,2±13,9	55,7±9,4	62,0±12,7	53,9±8,4
	Эпизоды брадикардии	287,8±31,9	274,2±22,6	263,5±31,1	280,6±17,5	287,7±28,2*	265,9±26,4
	Эпизоды тахикардии	26,6±6,0*	1,9±2,9	27,3±59,9*	4,4±4,8	29,6±11,0	4,1±4,1
	QTc	380,4±39,9	403,9±37,8	381,8±29,3	419,5±44,7	387,2±31,0	401,5±26,3
Б	Циркадность	1,16±0,09	1,16±0,06	1,20±0,15	1,18±0,06	1,22±0,12	1,19±0,06
	Минимальная ЧСС	45,9±6,3	41,5±5,3	46,4±6,1	42,7±4,2	46,7±5,4	42,3±5,0
	Максимальная ЧСС	92,3±14,8	93,7±20,6	103,9±24,3	96,0±17,0	103,1±21,4	96,5±15,0
	Средняя ЧСС дневная	65,6±9,0	61,0±7,4	70,2±8,5	62,8±5,7	70,2±8,5	63,7±3,9
	Средняя ЧСС ночная	57,0±7,5	52,0±4,7	57,5±5,8	52,5±2,3	57,7±7,9	52,7±2,2
	Эпизоды брадикардии	214,8±22,6*	521,3±50,7	198,4±21,5*	558,0±42,2	167,5±17,5*	554,0±44,6
	Эпизоды тахикардии	33,3±9,5*	6,8±2,1	27,9±5,6*	7,3±2,2	28,4±6,3*	6,5±1,2
	QTc	391,6±37,7	393,0±23,8	394,5±33,9	392,4±12,7	393,8±35,0	397,6±4,2

ского мониторирования регистрировались ЧСС, количество эпизодов тахикардии (ЧСС>100 в минуту) и брадикардии (ЧСС<60 в минуту), нарушения ритма и проводимости, количество эктопических сокращений, количество и продолжительность эпизодов депрессии сегмента ST, оценивалась вариабельность сердечного ритма. В ходе СМАД определялись средние значения систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), пульсового АД (ПАД) и ЧСС за определенные промежутки времени (сутки, день и ночь), оценивались индекс времени, суточный индекс, вариабельность АД и утренняя динамика. Двумерная ЭхоКГ, доплер-ЭхоКГ и тканевая доплерография сердца

осуществлялись в соответствии с новыми рекомендациями Европейской ассоциации и Американского общества специалистов по ЭхоКГ [18]. Все измерения выполнялись в В- и М-режимах с использованием стандартных ЭхоКГ-позиций. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 10. При выборе метода сравнения данных учитывалась нормальность распределения признака в подгруппах. В случае отклонения распределения от нормального при описании использовались медиана, а также 25 и 75-й процентиля, а при нормальном распределении – среднее значение и стандартное отклонение. Нулевая гипотеза при сравнении групп отклонялась

**Таблица 3. Сравнительная характеристика больных по показателям СМАД в группах А, АВ и Б**  
Table 3. Comparative characteristics of patients according to 24-hour blood pressure monitoring in groups A, AB, and B

Показатель (M±S), мм рт. ст.	Группа А			Группа АВ			Группа Б		
	1 мес	6 мес	12 мес	1 мес	6 мес	12 мес	1 мес	6 мес	12 мес
Среднее дневное САД	134,6±16,7*	135,0±16,1*	134,0±21,3*	118,5±17,5	120,6±14,2	122,8±13,4	120,6±17,2	123,6±13,5	125,2±15,9
Среднее ночное САД	121,5±18,3*	119,5±20,7*	122,0±20,7*	105,6±30,0	102,4±27,9	105,8±28,0	110,4±20,7	111,4±11,8	112,2±15,2
Среднее дневное ДАД	81,0±12,2	81,1±12,5	79,8±13,4	73,0±11,0	76,2±12,6	76,0±13,0	77,2±12,3	80,0±12,6	80,6±12,5
Среднее ночное ДАД	73,0±13,0	70,0±13,5	69,0±11,9	63,1±8,3	63,4±8,6	63,8±9,7	65,2±17,6	67,4±8,7	68,6±10,2
Среднее ПАД	52,0±9,3*	49,6±9,4*	51,5±14,1*	44,0±11,1	44,1±10,4	44,9±8,7	42,8±10,7	44,2±8,9	45,1±11,1
Вариабельность дневного САД	17±2,3*	17±2,7	18±2,1*	14±2,8	15±3,1	15±2,1	15±2,6	16±2,8	15±1,9
Вариабельность дневного ДАД	15±2,2	15±2,9	14±3,1	14±2,6	13±2,8	15±2,0	15±2,3	14±3,1	15±2,8
Вариабельность ночного САД	16±2,1*	17±2,5*	16±2,2*	12±2,3	12±2,9	13±2,1	12±3,4	13±2,3	13±3,4
Вариабельность ночного ДАД	15±2,2	14±3,3	14±2,9	10±2,3	10±3,1	11±2,7	10±2,8	11±2,3	11±2,9
Скорость утреннего подъема САД	14±5,2	15±5,9*	15±6,3*	14±6,2	15±5,4	14±4,2	13±5,6	13±6,2	12±5,2
Скорость утреннего подъема ДАД	6±2,2	7,3	7±3,4	6±3,6	5±3,2	5±4,4	6±3,2	6±4,6	7±3,5

**Таблица 4. Сравнительная характеристика пациентов с НС и ОИМ по показателям СМАД в группе А**  
Table 4. Comparative characteristics of patients with unstable angina and myocardial infarction according to 24-hour blood pressure monitoring parameters in group A

Показатель (M±S)	1 мес		6 мес		12 мес	
	НС	ОИМ	НС	ОИМ	НС	ОИМ
Среднее дневное САД	129,2±17,1*	135,4±18,8	128,7±13,6*	136,4±16,0	126,8±14,1*	133,6±10,1
Среднее ночное САД	107,0±17,0	101,6±56,9	106,2±19,0	91,0±47,0	110,2±18,5	92,6±47,4
Среднее дневное ДАД	70,8±10,3*	79,4±11,5	74,1±12,6*	82,8±10,8	73,1±12,9*	82,6±9,7
Среднее ночное ДАД	62,1±8,3	66,2±8,2	62,3±9,2	66,4±6,6	62,1±9,3	68,8±10,0
Среднее ПАД	43,9±11,9	44,4±9,6	44,4±10,8	43,2±10,2	45,1±9,5	44,2±6,8

при уровне значимости менее 0,05. При множественных сравнениях использовался критерий Краскела–Уоллиса или однофакторный дисперсионный анализ MANOVA. Проверка различий между группами по номинальным и бинарным показателям выполнялась с использованием критерия  $\chi^2$ . Взаимосвязь между двумя признаками оценивалась с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена.

## Результаты и обсуждение

Детальный анализ результатов перечисленных исследований позволил установить, что во всех исследуемых группах выявлены различия в функциональном состоянии сердечно-сосудистой системы в зависимости от ТПА и основного заболевания (ОИМ или НС).

По данным холтеровского мониторирования наиболее выраженные изменения были в таких показателях, как циркадность сердечного ритма, ЧСС, эпизоды тахи- и брадикардии. Циркадность сердечного ритма была снижена во всех группах вне зависимости от пола и основного заболевания. В группах с поведением типа А и типа Б этот показатель был снижен, однако за время наблюдения отмечался его прирост с тенденцией к нормализации. Также отмечался прирост средней ЧСС как в дневное, так и в ночное время, причем в группе А он был более выражен. QT cor. во всех 3 группах оставался в пределах нормы, однако в группе пациентов с поведением типа А отмечался прирост этого показателя к концу исследования (табл. 1).

Обращает на себя внимание динамика описанных показателей в зависимости от наличия у пациентов ОИМ или НС. У лиц с поведением типа А и НС чаще отмечались

эпизоды тахикардии и к концу исследования – прирост данного показателя. При ОИМ у пациентов чаще регистрировались эпизоды брадикардии с таким же приростом к концу исследования. Циркадность сердечного ритма была снижена в обеих группах (ОИМ и НС). Также в группе с поведением типа А чаще регистрировались эпизоды тахикардии, в группе с поведением типа Б – эпизоды брадикардии. В группе пациентов с поведением типа АВ описанной динамики показателей не отмечалось (табл. 2).

По данным СМАД САД и ДАД во всех 3 группах не превышало нормальных значений. При этом максимальные значения среднего дневного и ночного САД и ДАД были достоверно выше у пациентов с поведением типа А, причем диастолическое АД превышало нормальные значения. Достоверно выше были и показатели вариабельности САД как в дневные часы, так и в ночные, а также ПАД. Скорость утреннего подъема АД была также достоверно выше у лиц с поведением типа А. В динамике наблюдения отмечалась тенденция к повышению всех показателей СМАД от 1-го визита к концу исследования (табл. 3).

По САД нон-дипперы достоверно чаще встречались в группе пациентов с поведением типа А. Дипперы встречались реже, еще реже – найт-пикеры и овер-дипперы. По ДАД нон-дипперы также достоверно чаще встречались в группе пациентов с поведением типа А. В группе с поведением типа Б, напротив, преобладали дипперы. У лиц с поведением типа А среднее дневное САД и ДАД было в пределах нормы, однако у пациентов с НС эти показатели были ниже, чем у пациентов с ОИМ, причем такая тенденция сохранялась в течение всего периода наблюдения. В период ночного сна отмечалась обратная динамика: среднее

**Таблица 5. Динамика показателей ЭхоКГ у пациентов с поведением типа А, АВ и Б**  
**Table 5. Echocardiography parameters dynamics in type A, AB, and B behavior patients**

Показатель (M±S)	Группа А			Группа АВ			Группа Б		
	1 мес	6 мес	12 мес	1 мес	6 мес	12 мес	1 мес	6 мес	12 мес
ЛП, мл	70,5±21,4	68,8±20,9	67,0±20,4	73,8±24,7	71,0±23,4	68,6±22,3	71,0±30,0	70,2±28,3	70,0±28,6
ПП, S, см <sup>2</sup>	17,4±2,5	16,3±4,5	17,3±2,9	18,3±2,2	18,3±1,9	18,3±2,0	18,5±2,2	18,7±2,3	18,8±2,3
ФВ, %	61,2±12,8	59,4±10,3	58,8±11,5	55,7±10,1	55,9±10,0	56,0±10,3	54,6±9,6	55,0±10,1	54,8±10,4
E/e	5,6±2,3	5,5±2,3	5,7±2,0	5,7±2,0	5,6±2,6	5,7±2,2	5,7±2,3	5,6±2,1	5,8±2,0
Индекс массы миокарда, г/м <sup>2</sup>	114,2±23,4	113,8±23,1	113,9±23,6	130,8±38,4	130,3±36,8	128,4±36,5	115,9±18,5	111,2±31,9	110,6±31,3
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	34,2±7,8	34,2±7,1	34,1±6,0	36,4±5,6	36,1±5,7	36,0±5,8	29,6±2,9	28,2±7,2	27,4±7,0

**Таблица 6. Сравнительная характеристика пациентов с НС и ОИМ по показателям ЭхоКГ с поведением типа А**  
**Table 6. Comparative characteristics of type A behavior patients with unstable angina and myocardial infarction according to echocardiography parameters**

Показатель (M±S)	1 мес		6 мес		12 мес	
	НС	ОИМ	НС	ОИМ	НС	ОИМ
ЛП, мл	64,9±18,0	87,4±23,8*	62,9±16,1	86,4±25,7*	62,7±16,2	79,8±28,1*
ПП, S, см <sup>2</sup>	16,6±1,4	19,7±3,7*	15,3±4,4	19,4±3,3*	16,6±2,4	19,5±3,4*
ФВ, %	63,2±9,8	55,0±19,6	61,1±8,4	54,4±14,8	60,3±10,1	54,4±15,5
E/e	5,2±2,1	5,9±2,7	5,3±2,3	5,8±2,1	5,4±2,2	5,9±1,7
Индекс массы миокарда, г/м <sup>2</sup>	112,2±18,8	120,32±6,3	111,4±18,4	121,1±35,4	111,8±18,3	120,0±37,4
Относительная толщина задней стенки ЛЖ	0,53±0,08	0,41±0,03	0,52±0,05	0,41±0,07	0,51±0,08	0,41±0,06
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	34,0±8,8	34,6±4,7	33,7±7,7	35,6±5,3	33,3±6,2	36,4±5,4

ночное САД и ДАД было выше у пациентов с НС, данная тенденция сохранялась также на всех визитах пациентов. ПАД было в пределах нормы, существенно не отличалось у пациентов с НС и ОИМ и также не менялось в течение всего периода наблюдения (табл. 4).

В группе пациентов с типом поведения АВ цифры АД оставались в пределах нормальных значений. Такая тенденция отмечалась на протяжении всего времени исследования.

В группе с типом поведения Б все показатели СМАД также оставались в пределах нормальных значений, однако у пациентов с ОИМ эти показатели были выше, чем у пациентов с НС. Такая тенденция отмечалась на протяжении всех визитов.

По данным ЭхоКГ существенно значимых различий в исследуемых группах не выявлено. У всех пациентов отмечались увеличенный объем левого предсердия (ЛП), снижение диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) при сохранной систолической функции, концентрическая гипертрофия ЛЖ. У пациентов с типом поведения А и АВ отмечалась умеренная легочная гипертензия, у пациентов с поведением типа Б САД в легочной артерии не превышало нормальных значений (табл. 5). У большей части пациентов во всех группах отмечался кальциноз аортального и митрального клапанов с незначительным нарушением их функции.

У пациентов с поведением типа А и ОИМ объем ЛП был значительно выше, чем у тех же лиц с НС в течение всего времени исследования. Объем правого предсердия (ПП) также был больше в группе пациентов с ОИМ, однако оставался в пределах нормальных значений. У пациентов с НС наблюдалась концентрическая гипертрофия ЛЖ, у пациентов с ОИМ – эксцентрическая. Систолическая функция ЛЖ сохранена у всех пациентов, однако у пациентов с ОИМ она была ниже, чем у пациентов с НС. Диастолическая функция была снижена у всех пациентов в течение

всего времени исследования. У всех пациентов отмечалась умеренная легочная гипертензия (табл. 6).

Установлено, что у пациентов с поведением типа А средняя ЧСС в активное время суток и в период ночного сна выше, чем у лиц с поведением типа АВ и Б. Эпизоды тахикардии также чаще встречаются при поведении типа А, а это, в свою очередь, подтверждает высокую реактивность сердечно-сосудистой системы, а также повышенную активность симпатoadренальной системы. Также у пациентов с поведением типа А среднее САД и ДАД в активное время суток и в период ночного сна превышает таковые у лиц с поведением типа АВ и Б. К тому же снижение САД и ДАД в период ночного сна недостаточное у этих пациентов, т.е. наиболее характерный тип суточной кривой для них – non-dipper, что является предиктором формирования поражения органов-мишеней и повышения риска сердечно-сосудистых осложнений. У пациентов с поведением типа А и Б выявлены различия в течении основного заболевания (ОИМ или НС). Эпизоды брадикардии и урежение сердечного ритма наиболее характерны для пациентов с ОИМ, в то время как при НС чаще характерны эпизоды тахикардии и тенденция к учащению ритма вне зависимости от принадлежности к тому или иному типу поведения. Циркадность сердечного ритма также снижена у всех лиц, однако в группе пациентов с поведением типа А отмечена нормализация данного показателя к концу исследования, что требует дополнительного изучения. Что касается АД, то для пациентов с ОИМ характерны более высокие значения САД в дневные часы, в то время как при НС САД выше в ночные часы. У пациентов с поведением типа А при ОИМ увеличение объемов ЛП и ПП более выражено, чем при НС, фракция выброса (ФВ) ЛЖ ниже, в то время как диастолическая функция снижена примерно в равной степени. При ОИМ характерно наличие эксцентрической гипертрофии ЛЖ, а при НС – концентрической. У пациентов с поведением типа Б суще-

ственных различий при НС и ОИМ нет, при обоих заболеваниях отмечается концентрическая гипертрофия ЛЖ, систолическая и диастолическая функции существенно не отличаются.

### Заключение

Таким образом, по данным проведенного исследования установлено, что лица с поведением типа А демонстрируют более высокий уровень среднего САД и ДАД в активное время суток и в период ночного сна, высокую вариабельностью АД, повышенную скорость подъема АД в утренние часы в сравнении с лицами поведения АБ и Б, что свидетельствует о повышенной реактивности симпатоадреналовой системы. Снижение САД и ДАД в период ночного сна у этих пациентов также недостаточное, что свидетельствует о сниженной работе парасимпатической нервной системы и повышенной активности симпатической нервной системы. Данные нарушения механизмов регуляции АД являются неблагоприятным прогностическим предиктором сердечно-сосудистых осложнений. Пациенты с ПТА демонстрируют более высокую ЧСС в течение суток в сравнении с типами поведения АБ и Б, что также подтверждает более выраженную реактивность симпатоадреналовой системы у лиц с поведением типа А. При НС достоверно чаще наблюдаются эпизоды тахикардии, при ОИМ – эпизоды брадикардии. Также установлено, что существенно значимых структурно-функциональных изменений сердца в зависимости от ПТА по данным ЭхоКГ не выявлено. Имеющиеся изменения, вероятнее всего, связаны с длительно существующими сопутствующими заболеваниями пациентов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

### Литература/References

1. Всемирная организация здравоохранения. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru> [World Health Organization. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru> (in Russian).]

2. Кэмм А.Д., Люшер Т.Ф., Серриус П.В. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов. Пер. с англ. под ред. Е.В.Шляхто. М., 2011. [Kamm A.D., Lusher T.F., Serrius P.V. Diseases of the heart and blood vessels. Guidelines of the European Society of Cardiology. Translation from English under the editorship of E.V.Shlyakhto. Moscow, 2011 (in Russian).]
3. Friedman M, Breall WS, Goodwin ML. Effect of type A behavioral counseling on frequency of episodes of silent myocardial ischemia in coronary patients. *Am Heart J* 1996; 132 (5): 933–7.
4. Glass DC. Type A behavior: Mechanisms linking behavioral and pathophysiologic processes. J. Siegrist, M.J.Halhuber (Eds.). Myocardial infarction and psychosocial risks. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1981.
5. Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M et al. Anger and hostility predict the development of atrial fibrillation in men in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2014; 109 (10): 1267–71.
6. Emdad R, Sondergaard HP. Impaired memory and general intelligence related to severity and duration of patients' disease in Type A posttraumatic stress disorder. *Behav Med* 2015; 31 (2): 73–84.
7. Kanda A, Kawaguchi T. A study of school children with type A behavior pattern association of "competitiveness" and "impatience-aggression" with lifestyle-related factors. *Nippon Koshu Eisei Zasshi* 2012; 49 (3): 167–77.
8. Liu H, Saijo Y, Zhang X. Impact of type A behavior on brachial-ankle pulse wave velocity in Japanese. *Tohoku J Exp Med* 2016; 209 (1): 15–21.
9. Yoshimasu K, Washio M, Tokunaga S. Relation between type A behavior pattern and the extent of coronary atherosclerosis in Japanese women. *Int J Behav Med* 2014; 9 (2): 77–83.
10. Friedman M. Type A behavior pattern: some of its pathophysiological components. *Bull NY Acad Med* 1977; 53: 593–604.
11. Sharma A. Hypertension: psychological fallout of type A, stress, anxiety and anger. *AASS* 2012; 3 (4): 751–8.
12. Irvine J, Garner DM, Craig HM, Logan AG. Prevalence of Type A behavior in untreated hypertensive individuals. *Hypertension* 1991; 18: 72–8.
13. Sirri L, Fava GA, Guidi J et al. Type A behaviour: A reappraisal of its characteristics in cardiovascular disease. *Intern J Clin Practice* 2012; 66 (9): 854–61. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2012.02993
14. Šmigelskas K, Žemaitienė N, Julkunen J, Kauhanen J. Type A Behavior Pattern is not a Predictor of Premature Mortality. *Int J Behav Med* 2015; 22. Issue 2: 161–9. <http://dx.doi.org/10.1007/s12529-014-9435-1>
15. Mann SJ. Psychosomatic Research in Hypertension: The Lack of Impact of Decades of Research and New Directions to Consider. *J Clin Hypertens* 2012; 14 (10): 657–64.
16. Taylor GJ. The psychosomatic medicine and contemporary psychoanalysis. 3rd ed. Madison, Connecticut: Int Univ Press, 1987.
17. Wise TN. Psychosomatics: Past, Present and Future. *Psychother Psychosom* 2014; 83 (2): 65–9.
18. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 16 (3): 233–70.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

**Акатова Евгения Владимировна** – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

**Первичко Елена Ивановна** – д-р психол. наук, доц. каф. нейро- и патопсихологии фак-та психологии ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

**Николин Олеся Петровна** – доц. каф. госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

**Урлаева Инна Владимировна** – ассистент каф. госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», врач функциональной диагностики ГБУЗ ГКБ №40. E-mail: md.urlaeva@yandex.ru

**Anatoly I. Martynov** – Acad. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

**Evgeniya V. Akatova** – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

**Elena I. Pervichko** – D. Sci. (Psychol.), Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

**Olesya P. Nikolin** – Assoc. Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

**Inna V. Urlaeva** – Assistant, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, City Clinical Hospital №40. E-mail: md.urlaeva@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.11.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2019

# Комбинированная гиполипидемическая терапия в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза (ESC/EAS) 2019 г.: место эзетимиба

В.С. Гуревич<sup>✉</sup>

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

ФГБУЗ «Клиническая больница №122 им. Л.Г. Соколова» ФМБА, Санкт-Петербург, Россия

<sup>✉</sup>vktrgurevich@gmail.com**Аннотация**

В статье приводятся сведения о месте эзетимиба в последней редакции совместных рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза 2019 г., посвященных коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения клинических осложнений атеросклероза. Материал рекомендаций обсуждается с позиций современных представлений об эффективности и безопасности ингибитора кишечной абсорбции холестерина – эзетимиба, который в настоящее время широко используется в комбинированной гиполипидемической терапии. Детализируются особенности применения эзетимиба в комбинации со статинами для достижения целевых уровней липидов и снижения частоты побочных эффектов препаратов 1-го ряда. Сопоставляются новые подходы в стратификации сердечно-сосудистого риска в европейских и российских рекомендациях по диагностике и лечению атерогенных дислипидемий. Обсуждаются возможности комбинированной гиполипидемической терапии для достижения новых целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

**Ключевые слова:** дислипидемия, клинические рекомендации, целевые уровни холестерина липопротеинов низкой плотности, комбинированная гиполипидемическая терапия, эзетимиб, Отрио.

**Для цитирования:** Гуревич В.С. Комбинированная гиполипидемическая терапия в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза (ESC/EAS) 2019 г.: место эзетимиба. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 95–100. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190728

## Review

## Combined lipid-lowering therapy in European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) 2019 guidelines: place of ezetimibe

Victor S. Gurevich<sup>✉</sup>

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

Sokolov Clinical Hospital №122, Saint Petersburg, Russia

<sup>✉</sup>vktrgurevich@gmail.com**Abstract**

The article provides information about the place of ezetimibe in the latest edition of the joint recommendations of the European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society of 2019, dedicated to the correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat clinical complications of atherosclerosis. The material of the recommendations is discussed from the point of current conception of the effectiveness and safety of the inhibitor of intestinal absorption of cholesterol – ezetimibe, which is widely used in combined lipid-lowering therapy. The features of the use of ezetimibe in combination with statins to achieve target lipid levels and reduce the frequency of side effects of first-line drugs are detailed. New approaches to stratification of cardiovascular risk in European and Russian recommendations for the diagnosis and treatment of atherogenic dyslipidemia are compared. The possibilities of combined lipid-lowering therapy to achieve new target levels of low density lipoprotein cholesterol in patients with high and very high cardiovascular risk are discussed.

**Key words:** dyslipidemia, clinical recommendations, target levels of low density lipoprotein cholesterol, combined lipid-lowering therapy, ezetimibe, Otrio.

**For citation:** Gurevich VS. Combined lipid-lowering therapy in European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) 2019 guidelines: place of ezetimibe. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 95–100. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190728

**Введение**

Новые рекомендации Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC)/Европейского общества атеросклероза (European Atherosclerosis Society – EAS) 2019 г. по диагностике и лечению атерогенных дислипидемий были опубликованы менее чем через 3 года после выхода в свет их предыдущего издания. По утверждению авторской группы это вызвано, во-первых, рядом новых существенных доказательств того, что проникновение в сосудистую стенку липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и других обогащенных холестерином (ХС) ЛП, содержащих белок аполипопротеин В, является ключевым инициирующим фактором атерогенеза, а, во-вторых, результатами нескольких недавних плацебо-контролируемых клинических исследований, которые показали, что добавление либо эзетимиба, либо анти-пропротеин-конвертаза субтилизин/кексин 9-го типа (ПКСК9) моноклональных антител к

терапии статинами обеспечивает дальнейшее снижение риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), которое напрямую и положительно коррелирует с абсолютным снижением уровня ХС ЛНП. Кроме того, эти клинические исследования четко указали на то, что чем ниже достигнутые значения ХС ЛНП, тем больше можно снизить риск будущих сердечно-сосудистых событий (ССС). Доказана клиническая безопасность достигнутых низких значений ХС ЛНП, хотя признается необходимость более длительного наблюдения [1]. По мнению авторской группы, больше не существует использованного ранее понятия «гипотеза ЛНП», но установлены факты причинной связи ЛНП с развитием ССС, обусловленных атеросклерозом. На основании этих выводов авторы пересмотрели стратификацию риска ССЗ и предложили новые целевые значения ХС ЛНП, которые особенно актуальны для пациентов с высоким и очень высоким риском [1]. Как и

следовало ожидать, значительное место в фармакотерапии дислипидемий статинами продолжают занимать их комбинации с другими гиполипидемическими препаратами, среди которых ведущее место по-прежнему занимает эзетимиб. Достаточно заметить, что на 78 страницах новых рекомендаций эзетимиб упоминается 124 раза, что практически не уступает частоте упоминаний нового класса препаратов – ингибиторов ПКСК9 (133 раза). В связи с изложенным целью настоящей статьи является обсуждение ряда ключевых положений рекомендаций ESC/EAS 2019 г., из которых наиболее важными являются следующие:

1. В какой степени сохранилось или изменилось место эзетимиба как важного составляющего фактора эффективной гиполипидемической терапии в связи с новыми целевыми значениями ХС ЛНП.
2. Какое место занимает эзетимиб в терапии пациентов после острых сосудистых событий и, что особенно актуально, при сопутствующих заболеваниях, способствующих быстрому прогрессированию атеросклероза.
3. Каким образом применение эзетимиба оптимизирует эффективность и безопасность длительной гиполипидемической терапии.

Кроме того, невозможно не сопоставлять предложения европейских рекомендаций с используемыми в настоящее время в нашей стране рекомендациями Национального общества по изучению атеросклероза 2017 г. по диагностике и лечению атерогенных дислипидемий VI пересмотра [2].

### Стратификация риска в рекомендациях ESC/EAS 2019 г.

Ключевым этапом для старта гиполипидемической терапии в новых рекомендациях остается стратификация сердечно-сосудистого риска (ССР). Главными положениями данного раздела рекомендаций являются нижеследующие.

Таблица SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) по-прежнему считается ведущим инструментом для определения индивидуального риска. Авторы подчеркивают, что Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике используют систему SCORE, потому что она основана на данных репрезентативной европейской выборки и потому что ее относительно просто перекалибровывать для отдельных стран. Именно поэтому рекомендуется использовать две версии таблицы SCORE: созданные для стран с низким и высоким ССР. Подчеркнем, что в таблицу SCORE для стран с низким риском входят, по данным авторов, Австрия, Бельгия, Кипр, Дания, Финляндия, Франция, Германия, Греция, Исландия, Ирландия, Израиль, Италия, Люксембург, Нидерланды, Норвегия, Мальта, Португалия, Словения, Испания, Швеция, Швейцария и Великобритания, а в таблицу для регионов высокого риска – Албания, Армения, Босния и Герцеговина, Хорватия, Чехия, Эстония, Венгрия, Латвия, Литва, Черногория, Польша, Румыния, Сербия и Словакия. Вместе с тем указывается, что для стран с сердечно-сосудистой смертностью более 350 на 100 тыс. населения использование таблицы SCORE даже высокого риска может приводить к его недооценке. К таким странам, кроме России, относятся Азербайджан, Беларусь, Болгария, Грузия, Казахстан, Северная Македония, Республика Молдова и Украина. Графики SCORE могут помочь в оценке и управлении рисками, но должны быть интерпретированы в первую очередь на основании знаний и опыта клинициста. Кроме того, в ряде случаев следует использовать оценку предгестовой вероятности ССЗ у пациента (для этого будет полезно ознакомиться с Европейскими рекомендациями 2019 г. по хроническим коронарным синдромам) [3]. Расчетный ССР будет завышен в странах со снижающейся смертностью от ССЗ, и, напротив, недооценен в странах, в которых растет смертность. Соответствующие расчеты легко произвести путем повторной калибровки онлайн

([http://www.heartscore.org/en\\_GB/](http://www.heartscore.org/en_GB/)). В целом оценки общего ССР у женщин ниже, чем у мужчин. Однако следует иметь в виду, что женский ССР является отсроченным: риск 60-летней женщины сравним с риском 50-летнего мужчины. В конечном итоге женщин от ССЗ умирает больше, чем мужчин. Относительные риски могут быть неожиданно высокими у молодых людей, даже если абсолютный уровень риска низкий. Это также может быть причиной для перерасчета риска с помощью дополнительных инструментов, доступных онлайн. Система SCORE ориентирована преимущественно на оценку фатального риска по данным общего ХС, артериального давления, курения, возраста и пола. Вместе с тем в рекомендациях указывается на возможность оценить в процентах и общий ССР с помощью повышающих коэффициентов. Так, у мужчин вероятность возникновения сосудистых событий, включая фатальные и нефатальные, может быть рассчитана с помощью коэффициента «3», т.е. общий ССР у мужчин равен фатальному риску, умноженному на 3. У женщин повышающий коэффициент выше, а у пожилых людей – ниже. Определения категорий риска в новых рекомендациях подверглись наиболее серьезным изменениям. Особенно это касается категорий высокого и очень высокого ССР. В категории очень высокого риска уточнены основания для инструментальной верификации АССЗ с акцентом на неинвазивную визуализацию. Детализировано описание пациентов с сахарным диабетом (СД), которые попадают в данную группу риска, и, что особенно важно, впервые приведено описание атеросклеротических поражений сонных и других артерий, которое позволяет квалифицировать риск как очень высокий. Следует отметить, что аналогичные ссылки к визуализации каротидного атеросклероза уже существуют в Российских национальных рекомендациях 2017 г. Неинвазивные методы визуализации могут выявить и оценить степень и клинические последствия атеросклеротического поражения сосудистой стенки. Особенно это касается визуализации кальцификации артериальной стенки с помощью неконтрастной мультисрезовой томографии, которая дает возможность выявить тяжесть атеросклеротического поражения и его ассоциацию с вероятностью сосудистого события. Оценка признаков атеросклероза в сонных и бедренных артериях с помощью ультразвукового сканирования сопоставима по информативности с мультисрезовой томографией (МСКТ), в то время как измерение толщины комплекса интима-медиа уступает описанным методам визуализации. В целом данные МСКТ и ультразвукового исследования (УЗИ) рекомендуются для лиц с низким или умеренным риском, у которых соответствующая цель ХС ЛНП не достигнута модификацией образа жизни и должна быть рассмотрена фармакологическая терапия. Дефиниция группы высокого риска также подверглась детализации, которая коснулась СД, артериальной гипертензии, хронических болезней почек (ХБП) и каротидного атеросклероза (табл. 1).

В новых рекомендациях подчеркивается, что оценка общего риска с использованием SCORE рекомендуется для взрослых без симптомов старше 40 лет без признаков ССЗ, СД, ХБП, семейной гиперхолестеринемии или с уровнем ХС ЛНП < 4,9 ммоль/л. Лиц с высоким и очень высоким риском следует идентифицировать по наличию документированных ССЗ, СД, ХБП от умеренной до тяжелой стадий заболевания, очень высокого уровня факторов индивидуального риска, семейной гиперхолестеринемии или высокого риска по SCORE. Для таких пациентов советы по коррекции всех факторов риска приобретают особую важность.

### Целевые значения липидных показателей для различных категорий риска

Новые сведения о зависимости риска ССЗ и смертности от уровня ХС ЛНП заставили авторов обсуждаемых рекомендаций существенно изменить целевые значения ли-

**Таблица 1. Определение категорий ССР в Европейских рекомендациях по дислипидемиям 2019 г.**  
**Table 1. Cardiovascular risks classification in European guidelines on management of dyslipidemia 2019**

Категория риска	Описание
Очень высокий риск	<p>При наличии любого из нижеуказанного:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• АССЗ, выявленное клинически или при визуализации</li> <li>• АССЗ, выявленное клинически, включает наличие в анамнезе ОКС (инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия), стенокардия напряжения, коронарная реваскуляризация (чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное шунтирование) и другие артериальные реваскуляризации, инсульт/транзиторная ишемическая атака и заболевания периферических артерий</li> <li>• АССЗ, однозначно подтвержденное визуализацией, включает проявления, которые обладают высокой прогностической значимостью, такие как выраженная бляшка по данным коронарной ангиографии или КТ (многососудистое поражение коронарных артерий со стенозами более 50% в двух крупных эпикардиальных артериях) или УЗИ сонных артерий</li> <li>• СД с повреждением органов-мишеней или по крайней мере 3 большими факторами риска или раннее начало и длительный анамнез (более 20 лет) СД 1-го типа</li> <li>• Тяжелая ХБП (СКФ&lt;30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)</li> <li>• SCORE<sub>2</sub>≥10%</li> <li>• СГХС с АССЗ или наличием иного большого фактора риска</li> </ul>
Высокий риск	<p>При наличии любого из нижеуказанного:</p> <p>Существенно высокий единичный фактор риска, ХС&gt;8 ммоль/л, ХС ЛНП&gt;4,9 ммоль/л, или артериальное давление 180/110 мм рт. ст. и более</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Пациенты с СГХС без других факторов риска</li> <li>• Пациенты с СД без поражения органов-мишеней, с СД≥10 лет или дополнительными факторами риска</li> <li>• ХБП средней степени тяжести (СКФ 30–59 л/мин/1,73 м<sup>2</sup>)</li> <li>• SCORE 5% и более и менее 10% 10-летнего риска ССС</li> </ul>
Умеренный риск	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Молодые пациенты (СД 1-го типа – моложе 35 лет; СД 2-го типа – моложе 50 лет) с длительностью СД&lt;10 лет, без других факторов риска</li> <li>• SCORE 1% и более и менее 5% для 10-летнего риска смерти от ССЗ</li> </ul>
Низкий риск	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SCORE&lt;1% для 10-летнего риска смерти от ССЗ</li> </ul>
Примечание. ОКС – острый коронарный синдром, СГХС – семейная гиперхолестеринемия, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.	

**Таблица 2. Рекомендации по целевым уровням ХС ЛНП в зависимости от категории ССР (ESC/EAS, 2019)**  
**Table 2. Recommendations on low-density lipoprotein cholesterol target levels depending on cardiovascular risk (ESC/EAS, 2019)**

Рекомендации	Класс	Уровень
Для вторичной профилактики у пациентов очень высокого риска рекомендуется снижение ХС ЛНП≥50% от исходного и достижение целевого уровня ХС ЛНП<1,4 ммоль/л	I	A
Для первичной профилактики у пациентов очень высокого риска без СГХС рекомендуется снижение ХС ЛНП≥50% от исходного и достижение целевого уровня ХС ЛНП<1,4 ммоль/л	I	C
Для первичной профилактики у пациентов с СГХС и очень высоким риском следует рассматривать снижение ХС ЛНП≥50% от исходного и достижение целевого уровня ХС ЛНП<1,4 ммоль/л	IIa	C
Для пациентов с АССЗ, у которых в течение 2 лет на фоне терапии максимально переносимыми дозами статинов развивается повторное сосудистое событие (необязательно того же типа, что и первичное событие), может быть рассмотрен целевой уровень ХС ЛНП<1,0 ммоль/л	IIb	B

**Таблица 3. Рекомендации ESC/EAS 2019 г.: алгоритм медикаментозного снижения уровня ХС ЛНП**  
**Table 3. ESC/EAS 2019 guidelines: medicamentous low-density lipoprotein cholesterol level lowering algorithm**

Рекомендации	Класс	Уровень
Назначение высокоинтенсивной статинотерапии в максимальной переносимой дозе для достижения целевого уровня для определенного риска	I	A
Если цель не достигнута на максимально переносимой дозе статина, рекомендуется комбинация с эзетимибом	I	B
При вторичной профилактике у пациентов, не достигших целевого уровня на максимально переносимой дозе статина с эзетимибом, рекомендуется ингибитор ПКСК9	IIb	C
Для пациентов очень высокого риска с СГХС (с ССЗ на фоне атеросклероза или другим выраженным фактором риска), которые не достигли целевого уровня на максимальной переносимой дозе статина и эзетимиба, рекомендуется комбинация с ингибитором ПКСК9	I	A
Если статинотерапия не переносится в любой дозе (даже после замены статина), может быть рассмотрено назначение эзетимиба	I	C
Если статинотерапия не переносится в любой дозе (даже после замены статина), может быть рассмотрено добавление ингибитора ПКСК9 к эзетимибу	IIa	C
При первичной профилактике пациентов с очень высоким риском, но без СГХС, если не достигнуты целевые уровни ХС ЛНП на максимально переносимой дозе статина и эзетимиба, может быть добавлен ингибитор ПКСК9	IIb	C
Если цель не достигнута, может быть рассмотрено назначение статина в комбинации с секвестрантами желчных кислот	IIb	C

пидных показателей в зависимости от степени риска. Для описанных категорий целевые показатели ХС ЛНП приведены в табл. 2.

Пациентам очень высокого риска предлагается снизить уровень ХС ЛНП на 50% и ниже и достигнуть целевых значений ХС ЛНП<1,4 ммоль/л. Вместе с тем очевидно, что

определение показателей очень высокого ССР в рекомендациях 2019 г. достаточно широкое, что может приводить к чрезмерной гетерогенности всей группы. Несомненно, это стало основной причиной того, что в европейских рекомендациях выделена особая группа пациентов очень высокого риска, у которых в течение 2 лет на фоне терапии мак-

Рекомендации	Класс	Уровень
Всем пациентам с ОКС, не имеющим противопоказаний или установленной непереносимости в анамнезе, рекомендуется назначение высокой дозы статина или продолжить прием как можно раньше после события, в зависимости от базового уровня ХС ЛНП	I	A
Липидный профиль должен быть повторно определен через 4–6 нед после ОКС для оценки изменения уровня ХС ЛНП – снижение 50% и более от исходного уровня и ХС ЛНП < 1,4 ммоль/л (< 55 мг/дл). Необходимо оценить безопасность применения статина и, при необходимости, скорректировать дозу	IIa	C
Если целевой уровень ХС ЛНП не достигается после 4–6 нед на фоне максимально переносимой дозы статина, рекомендуется комбинация с эзетимибом	I	B
Если целевой уровень ХС ЛНП не достигается после 4–6 нед на фоне максимально переносимой дозы статина и эзетимиба, рекомендуется назначить ингибитор ПКСК9	I	B
У пациентов с непереносимостью или противопоказанием к назначению статинов может быть назначен эзетимиб	IIa	C
У пациентов с ОКС и недостижением целевых значений ХС ЛНП, несмотря на максимально переносимую дозу статина и эзетимиба, необходимо назначить ингибитор ПКСК9	IIa	C

**Таблица 5. Стратегии гиполипидемической терапии как функция общего ССР и базального уровня ХС ЛНП до лечения**  
Table 5. Lipid-lowering therapy strategies as total cardiovascular risk function and low-density lipoprotein cholesterol basal level before treatment

Исходный (до начала лечения) уровень ХС ЛНП	Общий ССР (SCORE, %)					
	ниже 1,4 ммоль/л	от 1,4 до 1,8 ммоль/л	от 1,8 до 2,6 ммоль/л	от 2,6 до 3,0 ммоль/л	от 3,0 до 4,9 ммоль/л	4,9 ммоль/л
Низкий риск <1	Образ жизни	Образ жизни	Образ жизни	Образ жизни	Изменение образа жизни, рассмотреть возможность добавления медикаментозного лечения при недостижении цели	Изменение образа жизни и добавление медикаментозного лечения
Средний риск, $\geq 1$ и <5	Образ жизни	Образ жизни	Образ жизни	Изменение образа жизни, рассмотреть возможность добавления медикаментозного лечения при недостижении цели	Изменение образа жизни, рассмотреть возможность добавления медикаментозного лечения при недостижении цели	Изменение образа жизни и добавление медикаментозного лечения
Высокий риск $\geq 5$ и <10	Образ жизни	Образ жизни	Изменение образа жизни, рассмотреть возможность добавления медикаментозного лечения при недостижении цели	Изменение образа жизни и добавление медикаментозного лечения	Изменение образа жизни и добавление медикаментозного лечения	Изменение образа жизни и добавление медикаментозного лечения
Очень высокий риск (по уровню риска) $\geq 10$	Образ жизни	Изменение образа жизни, рассмотреть возможность добавления медикаментозного лечения при недостижении цели	Изменение образа жизни и добавление медикаментозного лечения	Изменение образа жизни и добавление медикаментозного лечения	Изменение образа жизни и добавление медикаментозного лечения	Изменение образа жизни и добавление медикаментозного лечения
Очень высокий риск	Изменение образа жизни, рассмотреть возможность добавления медикаментозного лечения при недостижении цели	Изменение образа жизни и добавление медикаментозного лечения	Изменение образа жизни и добавление медикаментозного лечения			

симально переносимыми дозами статинов развивается повторное сосудистое событие, причем необязательно того же типа, что и первичное событие. Собственно говоря, в данном случае имеет место выделение особой подгруппы пациентов очень высокого риска – сверхвысокого или экстремального риска, хотя это определение в европейских рекомендациях и не фигурирует. У таких пациентов предлагается рассмотреть возможность снижения уровня ХС ЛНП до значений, равных или ниже 1,0 ммоль/л. Заметим, что уже более года назад, т.е. значительно раньше выхода в свет европейских рекомендаций 2019 г., было опубликовано заключение российских экспертов, в котором в дополнение к Национальным рекомендациям по лечению атеро-

генных дислипидемий 2017 г. была предложена дефиниция экстремального ССР с желательным целевым уровнем ХС ЛНП 1,3 ммоль/л [4].

#### **Лекарственная терапия дислипидемий в рекомендациях ESC/EAS 2019 г.: место эзетимиба**

В силу изложенных обстоятельств, в особенности в связи с существенным изменением целевых значений ХС ЛНП, в рекомендациях ESC/EAS 2019 г. большое внимание уделяется комбинированию статинов как препаратов выбора при лечении пациентов высокого ССР с другими высокоэффективными гиполипидемическими средствами, в первую очередь с эзетимибом и ингибиторами ПКСК9.

В рамках темы настоящей статьи считаем необходимым сосредоточиться на основных положениях европейских рекомендаций, посвященных месту эзетимиба в коррекции атерогенных дислипидемий. Во всех основных разделах цитируемых рекомендаций определено место эзетимиба как одного из наиболее изученных препаратов, заметно увеличивающего при комбинированной терапии эффективность статинов для достижения целевых уровней ХС ЛНП во всех группах ССР. Мы уже останавливались на основных гиполипидемических и антиатерогенных свойствах эзетимиба в недавно опубликованном обзоре [5]. Рассмотрим главные из них. Так, центральным исследованием эффективности и безопасности эзетимиба стало исследование IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) [6]. Исследователи сообщили о статистически значимом снижении под действием эзетимиба частоты достижения всех запланированных первичных и вторичных конечных точек. Наибольшее относительное снижение наблюдалось в комбинированной конечной точке: смерти от ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и срочной реваскуляризации коронарной артерии (18,9% случаев в группе симвастатина против 17,5% в группе эзетимиба/симвастатина;  $p=0,016$ ). Для первичной конечной точки число больных, которых необходимо пролечить, чтобы предотвратить одно событие, составляло 50 при измерении в течение среднего времени 7 лет [7]. Результаты IMPROVE-IT были представлены на заседании Американской ассоциации сердца (American Heart Association – АНА) в 2014 г. и стали основополагающими в разработке рекомендаций по лечению дислипидемий для профилактики ССЗ всех последующих лет в различных странах, включая и Российскую Федерацию.

В исследовании SHARP за 2,5 года у пациентов с гиперлипидемией и ХБП выявлено достоверное среднее снижение почти на 1,0 ммоль/л абсолютных значений ХС ЛНП у получавших комбинированную терапию статинов + эзетимиба, по сравнению с пациентами контрольной группы, находившимися на монотерапии статином. Это привело к дополнительному снижению ССР на 17%. На основе результатов этого исследования организация KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) внесла в свои рекомендации указание, что пациенты старше 50 лет с ХБП должны получать статины, а эзетимиб рекомендован в дополнение к статинам у пациентов с III–V стадиями ХБП [8]. Сходные выводы имеют место в европейских и в российских рекомендациях по дислипидемиям пересмотра 2017 г. [2, 9]. Изложенные аргументы вместе с рядом других использованы и в рекомендациях ESC/EAS 2019 г. Более того, как видно из схем европейских рекомендаций, предлагающих ключевые алгоритмы комбинированной гиполипидемической терапии, эзетимиб занимает в них постоянные позиции как при первичной, так и при вторичной профилактике ССЗ (табл. 3, 4).

Важным этапом в лечении дислипидемий, по мнению экспертов, является переход от коррекции образа жизни к медикаментозной терапии. Ведущим является не только правильный расчет индивидуального риска с использованием описанных алгоритмов, но и адекватная оценка клинической ситуации, где на первый план, и это неоднократно повторяется в рекомендациях, выходят знания и опыт врача. В то же время далеко не бесполезной является и предложенная экспертами формальная схема принятия решения о переходе на фармакотерапию (табл. 5).

## **Заключение**

### ***Место эзетимиба в Российских рекомендациях по диагностике и лечению атерогенных дислипидемий***

Российскому экспертному сообществу еще только предстоит внести необходимые изменения в собственные рекомендации и соотнести мнение европейских экспертов с

реальной клинической практикой и теоретическими работами отечественных специалистов в области изучения атеросклероза и его клинических проявлений. Вместе с тем, как указывалось выше, принципиальных различий между мнением европейских и российских экспертов не существует. Российские клинические рекомендации также рассматривают применение эзетимиба для коррекции гиперлипидемии преимущественно в контексте комбинированной терапии со статинами и предполагают назначение комбинированной терапии эзетимибом и статинами при недостижении целевых уровней ХС ЛНП на фоне терапии статинами (класс Пб, уровень В) как в общей популяции пациентов, так и в субпопуляциях пациентов с ХБП, СД 1 и 2-го типа. В опубликованном недавно экспертном заключении «Возможности клинического применения препарата эзетимиба Отрио (АО «АКРИХИН», Россия) у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, не достигших целевых значений показателей липидного обмена» указывается на то, что комбинированная терапия низкими/средними дозами статинов и эзетимибом за счет 2 синергичных механизмов действия (концепция «двойного ингибирования» ХС) позволяет весьма эффективно снижать уровень ХС ЛНП на 44–53%, что сопоставимо с эффектом высоких доз статинов. Добавление эзетимиба к текущей терапии статинами позволяет увеличить эффективность гиполипидемической терапии в отношении снижения уровня ХС ЛНП на 18–25%. Безопасность комбинированной терапии статинами и эзетимибом эквивалентна безопасности монотерапии статинами в сопоставимой дозе. Эта комбинация, как правило, переносится лучше, чем высокие дозы статинов, и имеет преимущества у больных, имеющих риск развития миопатии и статининдуцированного СД 2-го типа [10].

В последнее время внесена определенная ясность и в ситуацию со сравнительным соотношением показателя эффективности/стоимость при монотерапии статинами и при использовании комбинации статинов с эзетимибом, так как в России уже опубликованы позитивные данные исследования биоэквивалентности генерического эзетимиба – Отрио, таблетки 10 мг (АО «АКРИХИН», Россия) и Эзетрола, таблетки 10 мг («Шеринг-Плау Лабо Н.В.», Бельгия) [11].

Таким образом, во всех основных разделах рекомендаций ESC/EAS 2019 г. эзетимиб рассматривается как один из наиболее изученных препаратов, заметно увеличивающих эффективность статинов при комбинированной терапии для достижения целевых уровней ХС ЛНП во всех группах ССР.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The author declare that there is not conflict of interests.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Гуревич Виктор Савельевич – д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО СПбГУ, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена ФГБУЗ «КБ №122 им. Л.Г. Соколова». E-mail: vkrgurevich@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-444X>

#### Литература/References

- Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019; 00: 1–78.
- Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017; 3: 3–22. [Ezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M. et al. Diagnostika i korrektsiia narushenii lipidnogo obmena s tsel'ju profilaktiki i lecheniia ateroskleroz. Rossiiskie rekomendatsii, VI peresmotr. Ateroskleroz i dislipidemii. 2017; 3: 3–22. (in Russian).]
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2019; 00: 1–71.
- Сергиенко И.В., Шестакова М.В., Бойцов С.А. и др. Экстремальная категория риска в системе стратификации сердечно-сосудистых осложнений. Консенсус совета экспертов. Фарматека. 2019; 26: 138–43. [Sergienko I.V., Shestakova M.V., Boitsov S.A. et al. Ekstremal'naiia kategorija riska v sisteme stratifikatsii serdechno-sosudistykh oslozhenii. Konsensus sojeta ekspertov. Farmateka. 2019; 26: 138–43 (in Russian).]
- Гуревич В.С. Место эзетимиба в оптимальной гиполипидемической терапии согласованные позиции и дискуссионные вопросы. *Рус. мед. журн. Мед. обозрение.* 2019; 6: 11–6. [Gurevich V.S. Mesto ezetimiba v optimal'noi gipolipidemicheskoi terapii soglasovannye pozitsii i diskussionnye voprosy. *Rus. med. zhurn. Med. obozrenie.* 2019; 6: 11–6 (in Russian).]
- Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMPROved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008; 156: 826–32.
- Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA et al. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018; 137: 1571–82.
- Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377 (9784): 2181–92.
- Catapano A, Graham I, deBacker GD et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37 (39): 2999–3058.
- Кобалава Ж.Д., Гуревич В.С., Галаявич А.С. и др. Возможности клинического применения препарата эзетимиба Отрио (АО «АКРИХИН», Россия) у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, не достигших целевых значений показателей липидного обмена. Заключение совета экспертов. Кардиология. 2019; s5: 47–57. [Kobalava Zh.D., Gurevich V.S., Galayevich A.S. et al. Vozmozhnosti klinicheskogo primeneniia preparata ezetimiba Otrio (AO "AKRIKHIN", Rossiia) u patsientov vysokogo i ochen' vysokogo serdechno-sosudistogo riska, ne dostigshikh tselevykh znachenii pokazatelei lipidnogo obmena. Zaklyuchenie sojeta ekspertov. *Kardiologiya.* 2019; s5: 47–57 (in Russian).]
- Толкачева В.В., Малая И.П., Багманова Н.Х., Кобалава Ж.Д. Изучение биоэквивалентности препаратов эзетимиба у здоровых добровольцев после однократного приема натощак. *Consilium Medicum.* 2019; 21 (1): 87–91. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190205 [Tolkacheva V.V., Malaya I.P., Bagmanova N.Kh., Kobalava Zh.D. The study of bioequivalence of two ezetimib drugs after single oral administration in healthy volunteers. *Consilium Medicum.* 2019; 21 (1): 87–91. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190205 (in Russian).]

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.12.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2019

# Выгорание как профессиональная проблема современного здравоохранения

А.А. Свистунов<sup>✉</sup>, М.А. Осадчук, Е.Д. Миронова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>✉</sup>svistunov@sechenov.ru

## Аннотация

В обзоре продемонстрированы факторы риска и основные патогенетические механизмы развития профессионального выгорания медицинских работников и студентов. Выгорание констатируется уже в 1-й год медицинского образования, общая частота выгорания медицинских работников достигает 50%. Последствия данного состояния сопровождаются значительным снижением качества оказания медицинской помощи. Для медицинских работников негативные последствия выгорания носят широкий характер и включают снижение качества работы с пациентами, увеличение приема анксиолитических лекарственных средств, повышение степени суицидального риска, приводят к снижению качества жизни, возникновению органических и психологически обусловленных заболеваний. Профессиональное выгорание имеет многофакторное происхождение, оно включает в себя сочетание личностных, психодинамических, профессиональных и экологических факторов, которые всегда могут провоцировать выгорание. Причины данного состояния, непосредственно связанные с работой: продолжительный рабочий день, значительное количество проблем, которые надо решать одновременно, недостаточное обеспечение ресурсами, слабая социальная поддержка. Выгорание является синдромом, который включает три ключевых элемента: эмоциональное истощение, деперсонализацию (цинизм) и низкую оценку собственных достижений. Особое внимание должно быть уделено вопросам реабилитации и прогнозу данной патологии. Уменьшению эмоционального истощения и деперсонализации, снижению психологической нагрузки медицинских работников способствуют психологический тренинг, оптимизация производительности и улучшение условий работы. В борьбе с выгоранием большое значение отводится профилактическим мероприятиям, в том числе оптимизации межличностных взаимодействий, как в коллективе, так и регламентации взаимодействия с пациентами, созданию возможности карьерного роста, повышению заработной платы.

**Ключевые слова:** профессиональное выгорание, медицинская практика, факторы риска, профилактика.

**Для цитирования:** Свистунов А.А., Осадчук М.А., Миронова Е.Д. Выгорание как профессиональная проблема современного здравоохранения. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 101–105. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190665

## Review

# Burnout as professional problem of modern public healthcare

Andrei A. Svistunov<sup>✉</sup>, Mikhail A. Osadchuk, Ekaterina D. Mironova

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>✉</sup>svistunov@sechenov.ru

## Abstract

In the review, there are demonstrated risk factors and basic pathogenetic mechanisms of the development of professional burnout among healthcare workers and students. Burnout is established already within the first year of medical education, the total rate of burnout among healthcare workers' reaches 50%. The consequences of this state are accompanied by significant decrease in the quality of rendering medical aid. For healthcare workers, negative consequences of burnout have a wide character and include decrease in the quality of work with patients, increase in taking anxiolytic drugs, elevated suicidal risk, they cause reduction in the quality of life, development of organic and psychologically conditioned diseases. Professional burnout is of multifactor origin, it includes combination of personal, psychodynamic, professional and ecological factors, which can provoke burnout. The reasons of this state, directly connected with work, are the following: long working day, large number of problems to be solved simultaneously, insufficient supply of resources, poor social support. Burnout is a syndrome, including three key elements: emotional exhaustion, depersonalization (cynicism) and low estimation of personal achievements. Special attention should be paid to rehabilitation and prognosis for this pathology. Psychological training, optimization of productivity and improvement of working conditions contribute to reduction of emotional exhaustion and depersonalization, decline in psychological load among healthcare workers. In fight with burnout, very important are preventive measures, including optimization of interpersonal relationships in collectives and regulation of communication with patients, creation of possibilities for career development, growth of salary.

**Key words:** professional burnout, medical practice, risk factors, prevention.

**For citation:** Svistunov A.A., Osadchuk M.A., Mironova E.D. Burnout as professional problem of modern public healthcare. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 101–105. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190665

Профессиональный стресс и эмоциональное истощение (выгорание) являются одной из главных проблем медицинских работников [1, 2]. Выгорание определяется как продолжительное физическое, эмоциональное и психологическое истощение, которое воспринимается в виде отстраненности, притупления эмоций, чувства беспомощности или безнадежности, потери мотивации [3]. Оно, по существу, является синдромом, который включает три ключевых элемента: эмоциональное истощение, деперсонализацию (цинизм) и низкую оценку собственных достижений [4, 5].

Синдром профессионального истощения впервые был описан в 1959 г. С. Veil [6]. Позднее, в 1974 г., Н. Freudenberg предложил заменить термин «истощение» на «выгорание» [7]. Первоначально выгорание определялось как синдром, затрагивающий лиц, профессия которых связана только с работой персонала. С 1990-х годов это определение было расширено для всех лиц, чья работа ассоцииро-

вана с психологическим воздействием на организм. Феномен выгорания широко исследуется и обычно определяется путем использования проверенных обследований. Например, в Дании оценка степени выгорания определяется по трем параметрам: личностному, связанному с характером работы и с особенностями индивидуума – потребителем услуг [8].

Синдром профессионального истощения – или «выгорание» – в области медицинского обслуживания констатируется существенно чаще, чем при других видах деятельности [1]. Т. Shanafelt и соавт. [1] приводят данные о том, что врачи гораздо чаще, чем сотрудники иных ведомств, испытывают симптомы выгорания (37,9% против 27,8%). Они в большей степени недовольны своей работой и личной жизнью (40,2% против 23,2%). При этом следует подчеркнуть, что в отличие от других специальностей врачебное выгорание в настоящее время достигло масштабов эпидемии. Так, в Португалии в рамках национального

<b>Факторы риска синдрома эмоционального выгорания и их профилактика у врачей (D. Truchot, 2006) [21]</b> Risk factors of emotional burnout syndrome and its prevention in medical practitioners (D. Truchot, 2006) [21]		
<b>Факторы</b>	<b>Риск</b>	<b>Профилактические мероприятия</b>
Профессиональные факторы	Высокая нагрузка	Сбалансированная нагрузка
	Незначительная поддержка от руководства и коллег	Высокая поддержка от руководства и коллег
	Отсутствие перспективы для карьерного роста	Пространство для карьерного роста
	Отсутствие признания результатов работы	Высокое признание работы
	Высокие эмоциональные требования, связанные с работой	Сбалансированные эмоциональные потребности, связанные с работой
	Отсутствие справедливости	Удовлетворительный уровень материального достатка
	Конфликт между профессиональными ценностями лечебного учреждения и собственными ценностями	Соответствие между профессиональными ценностями лечебного учреждения и собственными ценностями
	Преувеличение роли своей профессиональной деятельности	Сбалансированный подход к профессиональной деятельности
Личностные факторы	Дефицит времени для личной жизни	Достаточное время, отведенное для личной жизни
	Потребление и злоупотребление алкоголем или наркотиками	Здоровый образ жизни без злоупотребления алкоголем и наркотиками, занятия спортом
	Дефицит времени для отдыха; отсутствие хобби, поощрений в личной жизни и работе	Удовлетворение от отдыха, хобби и поощрений в личной жизни и работе
	Врачи-мужчины более склонны к страданию от обезличивания; женщины-врачи более склонны к страданию от эмоционального истощения	
	Молодые врачи, врачи «среднего возраста» и в кризисном периоде (в возрасте от 45 до 55 лет)	
	Перфекционизм (несовершенный результат работы неприемлем), неврастенический тип личности	Тип личности: экстраверсия (объект не подвержен глубоким переживаниям, не склонен к «самокопанию»)
	Трудности в использовании стратегии контроля над конкретными проблемами и эмоциями	Преодоление трудностей в использовании стратегии контроля над конкретными проблемами и эмоциями, рациональная Mindfulness практика (практика жизни – это отношение ко всему с позиции дружелюбности, открытости и наблюдательной сопричастности)
Экологические факторы	Низкая поддержка со стороны семьи и друзей	Высокая поддержка со стороны семьи и друзей
	Отсутствие семьи	Семейное положение (женат или замужем)
	Нет детей или дети младше 6 лет	Дети старше 6 лет
Связь факторов	Сочувствие к пациентам с эмоциональным переносом на себя	Сочувствие к пациентам, эмоциональное разграничение между собой и пациентом

проекта в период с 2011 по 2013 г. 21,6% медицинских специалистов продемонстрировали умеренное выгорание и 47,8% показали высокий его уровень [9]. Последствия данного состояния сопровождаются значительным снижением качества оказания медицинской помощи и ухудшают жизнеспособность системы здравоохранения [10].

Для медицинских работников негативные последствия выгорания носят достаточно широкий характер и включают снижение качества ухода за пациентами, увеличение приема анксиолитических лекарственных средств и повышение степени суицидального риска. При этом образ жизни и стресс, сопровождающие медицинскую практику, в сочетании с отсутствием клинического опыта могут сделать первый год работы врача (ординатора, интерна) особенно чувствительным к профессиональному выгоранию [11, 12]. Заслуживает внимания работа Y. Moradi и соавт. [4], основанная на оценке международных электронных баз данных в PubMed (январь 1950 – январь 2015 г.), Scopus (январь 1974 – январь 2015 г.) и Science Direct (январь 1982 – январь 2015 г.), целью которой было определение условий для распространения выгорания у врачей-гинекологов. Проведенный авторами метаанализ продемонстрировал наличие профессионального выгорания у 44% (доверительный интервал – ДИ 95% 30–57) специалистов, что подчеркивает значимость проблемы у данного контингента врачей [4].

Результаты исследований D. Lu и соавт. [13] показывают, что по крайней мере 1/2 врачей скорой медицинской помощи страдают от выгорания. Подобные же данные

приводятся и среди врачей-анестезиологов. Так, при длительности рабочего времени  $69,27 \pm 22,39$  ч в неделю высокий уровень частоты выгорания по трем шкалам Maslach был верифицирован у 67,44% врачей. Полученные результаты для данной профессиональной группы носят универсальный характер [14].

В исследовании, опубликованном Австралийской медицинской ассоциацией (АМА) в 2009 г., подчеркивается наличие высокой степени выгорания у 69% молодых врачей [15]. В широкомасштабном национальном исследовании по определению степени выгорания у интернов, проведенном в Университете Западной Австралии, отмечены низкий уровень удовлетворенности работой и повышенная склонность к выгоранию [16]. По данным ряда ученых, низкое качество жизни с явлениями профессионального выгорания констатируется у 31% врачей-стажеров [16]. Особый интерес представляет лонгитюдное исследование, опубликованное S. Willcock и соавт. [17] и охватывающее временной аспект последних 6 мес обучения студентов-медиков в университете и их первый год работы в качестве врача [17]. На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что синдром профессионального выгорания резко возрастает в первые месяцы работы врача-интерна. По данным J. Paig и соавт., максимальная степень выгорания у врачей-стажеров констатируется через 9 мес и достигает 75% [3].

Особую тревогу вызывают данные о том, что выгорание затрагивает и значительную часть студентов медицинских вузов. Так, 58% французов, обучающихся в ординатуре по

специальности «врач общей практики», указывают на симптомы выгорания. В частности, 12% из них страдают от эмоционального истощения, 34% – от высокой деперсонализации, 39% имеют низкие баллы оценки личного достижения [18]. Сопоставимые данные были зарегистрированы и у медицинских работников в урологии, гинекологии, анестезиологии и реанимации. Было также показано, что деперсонализация приобретает значимый характер по мере увеличения продолжительности обучения на медицинском факультете университета [19, 20]. Заслуживают внимание данные о том, что выгорание констатируется уже в 1-й год медицинского образования, уменьшается в последующие 2 года и вновь постепенно увеличивается и достигает максимума с 4 по 6-й год, когда студенты готовятся к экзамену в резидентуру [21]. Следует отметить, что наиболее важным фактором, препятствующим выгоранию, на данном этапе выступает одобрение (сочувствие), что и отмечает Генеральный медицинский совет, 2009 [21].

Выгорание в целом, вне зависимости от профессии, имеет многофакторное происхождение. Оно включает в себя сочетание личностных, психодинамических, профессиональных и экологических факторов, которые всегда могут провоцировать выгорание (см. таблицу) [21]. У врачей выгорание выражено особенно ярко в связи с его авансированием за счет отношения к другим людям как потенциальным больным [22]. Широкомасштабные экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что выгорание и соперничество имеют тесную корреляционную связь [23–25].

Причины выгорания, непосредственно связанные с работой, распределяются следующим образом: продолжительный рабочий день, значительное количество проблем, которые надо решать одновременно, недостаточное обеспечение ресурсами, слабая социальная поддержка [26, 27]. Причины выгорания, ассоциированные с эмоционально сложными ситуациями на рабочем месте, – взаимодействие с несговорчивыми, агрессивными или недоброжелательными пациентами, или пациентами, ожидания которых связаны с предчувствием невозможности выздоровления или неминуемой смертью [28].

Выгорание является следствием неправильно выстроенных взаимоотношений между врачом и пациентом, что приводит к ухудшению здоровья врача и характеризуется снижением качества его жизни, возникновением органических и психологических обусловленных заболеваний [18]. Данное состояние врача нередко сопровождается изменениями качества медицинской помощи с серьезными последствиями для здоровья пациентов и связано с ростом небрежности в профессиональной деятельности и учащением частоты медицинских ошибок [29]. Выгорание имеет под собой и значительные финансовые потери за счет увеличения прогулов, снижения вероятности карьерного роста [30, 31].

Выгорание, как правило, зависит от степени выраженности экстраверсии, доброжелательности, добросовестности, эмоциональной стабильности, интеллектуальной автономии. При этом эмоциональное истощение тесно связано с эмоциональной устойчивостью и личными достижениями в работе. Кроме того, некоторые из этих основных факторов личности моделируют связь между относительным количеством негативных переживаний и эмоциональным выгоранием, предполагается, что личные высокие качества врача могут защитить его от известных рисков развития синдрома эмоционального выгорания [32].

Ряд исследователей подчеркивают, что у ординаторов значительно чаще, чем у лечащих врачей, встречается высокая степень деперсонализации [33]. Авторы полагают, что данный феномен во многом связан с тем, что ординаторы работают с пациентами в среднем больше часов, чем лечащие врачи. Кроме этого, работа ординаторов, в отличие от лечащих врачей, предполагает необходимость более

частого взаимодействия с консультантами и вспомогательным персоналом, в связи с чем у них формируется чувство профессиональной неполноценности с возможным впоследствии циничным и недостаточно чутким отношением к пациентам [13].

Исследования, проведенные португальскими учеными, продемонстрировали, что наименьший процесс выгорания по всем аспектам его деятельности встречается у врачей с очень высоким уровнем профессиональной подготовки и хорошими условиями труда [9].

Опросник психического выгорания С. Maslach и соавт. [33] включает 3 основные шкалы: эмоциональное истощение (мера чувства эмоциональной перегрузки и истощения работой), обезличивание (меры бесчувственности и безличности по обслуживанию и уходу за пациентом) и снижение уровня личных достижений (мера и чувство компетентности и успехов в работе).

Клиническая картина профессионального выгорания весьма разнообразна и неконкретна. У врачей могут отмечаться симптомы соматически обусловленных заболеваний (боли в животе и/или опорно-двигательном аппарате, астения), психические расстройства (депрессивные и тревожные вплоть до суицида), поведенческие реакции (расстройство сна, гиперактивность, модификация гигиены жизни, увеличение степени аддиктивного поведения, такого, как табакокурение или злоупотребление алкоголем), когнитивные нарушения (негативное восприятие действительности и отношения членов своей семьи) [34]. Кроме того, выгоранию у врачей свойственны и общие черты данного синдрома, которые могут включать эмоциональное истощение (чувство пустоты, эмоциональной насыщенности, физической и психической усталости), деперсонализацию личности (цинизм), уменьшение личных достижений (снижение самоуважения, рост самоуничтожения, ощущение неудачи и постоянной вины).

Заслуживает внимание исследование, проведенное в Австрии, по сопоставлению выгорания с частотой развития депрессии. Анкетированию и последующему анализу результатов работы были подвергнуты 6351 врач. Полученные данные позволили авторам сделать вывод о наличии выгорания у 50,7% врачей, и у 10,3% из них верифицировались различные проявления депрессии, принимающие угрожающий характер по мере увеличения степени выгорания [5]. Выгорание, сочетающееся с депрессией, значительно увеличивает частоту случаев суицида среди врачей, которая составляет 1,41 для мужчин и 2,27 для женщин-врачей, по сравнению с общей популяцией людей трудоспособного возраста [35].

В ряде работ подчеркивается значительное влияние как социальных, так и личностных факторов на развитие депрессивной симптоматики у врачей. Она, как правило, ассоциируется с низкой социальной поддержкой друзей и семьи [36]. Так, женатые и замужние врачи имеют более низкий риск развития умеренной или тяжелой депрессии по сравнению с их незамужними и неженатыми коллегами [37].

Данные ряда исследований свидетельствуют о том, что выгорание (в том числе эмоциональное истощение) может передаваться от одного врача к другому [38]. Таким образом, становится принципиально важным оперативное предотвращение развития эмоционального истощения у каждого конкретного клинициста прежде, чем это станет проблемой для всего коллектива. По данным норвежского проспективного исследования нейротизм является предиктором суицидальных мыслей среди молодых врачей [39]. Врачи сталкиваются с профессиональными стрессами, такими как ненормированный рабочий день, дефицит сна, ежедневные конфликты между этическими и экономическими ценностями, которые увеличивают риск врачебных ошибок, преступной халатности, снижают степень профессионализма и ответственности перед пациентом [36].

Значительный рост профессионального выгорания в последние годы во много обусловлен более сложной работой врача из-за увеличения рабочей нагрузки, административной ответственности и снижения статуса специалиста [40].

Частота выгорания зависит не только от специальности врача, но и продолжительности его работы с пациентами. Если общая частота выгорания медицинских работников достигает примерно 50%, то у европейских врачей общей практики она составляет 65% [41]. При этом эмоциональное истощение, деперсонализация и уменьшение личных достижений у европейских врачей общей практики встречается, соответственно, у 43, 35 и 32%.

Возросшее бремя бумажной работы, необходимость заполнения электронных медицинских записей и психологическое давление, связанное с обслуживанием огромного контингента больных, способствуют преждевременному прекращению клинической практики и заставляют врачей переключаться на другую работу, не связанную с медициной, с лучшими условиями для реализации карьерного роста и семейного благополучия. Когда опытный врач выбывает из клинической практики, это создает огромные трудности и для всей системы здравоохранения из-за дороговизны подготовки профессионала высокого уровня. Особую тревогу вызывают опубликованные данные, прогнозирующие дефицит врачебных кадров в ближайшие 5–10 лет, так как в настоящее время увеличение числа врачей не соответствует прогнозируемому росту спроса [42].

Сложная работа в коллективе и неэффективные лидеры также вносят весомый вклад в формирование профессионального выгорания, нередко ассоциированное при данном сочетании с продолжительностью рабочего времени и значительными перегрузками.

Таким образом, при поиске работы внимание врача должно быть сосредоточено на широком анализе условий труда, а при устройстве следует оценить удовлетворенность работой и рассматривать данные показатели как основные на начальном этапе трудовой деятельности. В долгосрочной перспективе в профилактике выгорания большое значение приобретают оптимизация производительности, улучшение условий работы, повышение заработной платы и, в конечном счете, дальнейший карьерный рост [43]. A. Welp и соавт. [44] приводят данные по долгосрочному анализу развития эмоционального истощения и качеству оказания медицинских услуг в межпрофессиональной практике медицинских работников в условиях отделений интенсивной терапии. На основании проведенных исследований предусматривалось проведение мероприятий по гармонизации межличностных и когнитивно-поведенческих взаимоотношений в коллективе [45].

К наиболее важной составляющей коллективной работы следует отнести тот факт, что она обычно затрагивает когнитивные, поведенческие и межличностные процессы [46]. При этом следует подчеркнуть, что медсестры и врачи, которые не удовлетворены качеством коллективной работы в их подразделении, более подвержены эмоциональному истощению [47]. Так, результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что в отделениях неотложной терапии около 1/3 клиницистов подвержены эмоциональному выгоранию [48]. Вместе с тем следует подчеркнуть, что эмоциональное истощение напрямую связано с показателями безопасности пациентов. В связи с этим необходимо особенно тщательно следить за развитием негативных последствий, результатом которых выступает профессиональное выгорание, которое может быть значимым фактором в принятии необоснованных решений, имеющих серьезные последствия [49]. В частности, приводятся сведения, что незначительные цифры эмоционального истощения клинициста или его отсутствие повышают качество межличностного взаимодействия и оказывают позитивное воздействие на когнитивно-поведенческие реакции в коллективе.

Успешная коллективная деятельность как один из главных ресурсов работы лечебного учреждения может также выступать в качестве буфера сдерживания ежедневного стресса и, таким образом, предотвращать эмоциональное истощение [50]. В противоположность сказанному нарастающее эмоциональное истощение делает клиницистов менее бдительными, что способствует увеличению числа врачебных ошибок [51]. Доверие и взаимное уважение способствуют созданию атмосферы позитивного настроения команды, которая стимулирует специалистов вносить свой опыт в достижение общей цели и смело высказываться о сложившихся проблемах и ошибках в тактике ведения того или иного пациента [52]. Эмоциональное истощение клинициста тесно коррелирует не только со степенью безопасности в тактике ведения больного, но и со стандартизированными показателями смертности [53].

Заслуживает внимание систематический обзор и метаанализ С. West и соавт. [10], проведенный по базам данных Medline, Embase, Psyc INFO, Scopus, Web of Science и Education Resources Information Center с момента их создания до 15 января 2016 г. Авторы проанализировали предлагаемые меры по предотвращению и уменьшению врачебного выгорания. В работе использовали стандартизированные формы с оценкой степени эмоционального истощения и деперсонализации. В работу были включены 2617 статей, из которых 15 рандомизированных исследований, охватывающих 716 врачей, и 37 когортных исследований, затрагивающих 2914 врачей, которые отвечали критериям включения. В целом в результате проведенных профилактических мероприятий, в том числе психологического тренинга, выгорание снизилось с 54 до 44% [разница 10% (95% ДИ 5–14);  $p < 0,0001$ ;  $I^2 = 15\%$ ; 14 исследований], оценка эмоционального истощения уменьшилась с 23,82 до 21,17 пункта [2,65 пункта (1,67–3,64);  $p < 0,0001$ ;  $I^2 = 82\%$ ; 40 исследований], и деперсонализация снизилась с 9,05 до 8,41 [0,64 пункта (0,15–1,14);  $p = 0,01$ ;  $I^2 = 58\%$ ; 36 исследований]. Высокое эмоциональное истощение уменьшилось с 38 до 24% [14% (11–18);  $p < 0,0001$ ;  $I^2 = 0\%$ ; 21 исследование], и высокая деперсонализация снизилась с 38 до 34% [4% (0–8);  $p = 0,04$ ;  $I^2 = 0\%$ ; 16 исследований].

Таким образом, высокая частота эмоционального выгорания медицинских работников, связанная с особенностями профессии, в том числе с тесной стратегической и тактической взаимосвязью врача и пациента между собой, диктует необходимость организации адекватного регламентированного их взаимодействия. Другие мероприятия по предупреждению и уменьшению психологической нагрузки медицинских работников: оптимизация межличностных взаимодействий в коллективе и производительности труда, улучшение условий работы, повышение заработной платы, возможность карьерного роста, психологический тренинг – могут привести к клинически значимому снижению выгорания среди врачей и повышению качества оказания медицинской помощи.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

#### Литература/References

1. Shanafelt TD, Boone S, Tan L et al. Burnout and satisfaction with work-life balance among US physicians relative to the general US population. *Arch Intern Med* 2012;172 (18): 1377–85.
2. Williams S. Chiropractors' perception of occupational stress and its influencing factors: a qualitative study using responses to open-ended questions. *Chiropr Man Therap* 2016; 24: 2.
3. Parr JM, Pinto N, Hanson M et al. Medical Graduates, Tertiary Hospitals, and Burnout: A Longitudinal Cohort Study. *Ochsner J* 2016; 16 (1): 22–6.
4. Moradi Y, Baradaran HR, Yazdandoost M et al. Prevalence of Burnout in residents of obstetrics and gynecology: A systematic review and meta-analysis. *Med J Islam Repub Iran* 2015; 29 (4): 235.

5. Wurm W, Vogel K, Holl A et al. Depression-Burnout Overlap in Physicians. *PLoS ONE* 2016; 11 (3): e0149913.
6. Veil C. Les états d'épuisement. *Conc Méd* 1959; 23: 2675–81.
7. Freudenberg HJ. Staff Burn-Out. *J Soc Issues* 1974; 30 (1): 159–65.
8. Kristensen T, Borritz M, Villadsen E, Christensen K. The Copenhagen Burnout Inventory: A new tool for the assessment of burnout. *Work and Stress – WORK STRESS* 2005; 19: 192–207.
9. Marôco J, Marôco AL, Leite E et al. Burnout in Portuguese Healthcare Professionals: An Analysis at the National Level. *Acta Med Port* 2016; 29 (1): 24–30.
10. West CP, Dyrbye LN, Erwin PJ, Shanafelt TD. Interventions to prevent and reduce physician burnout: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 388 (10057): 2272–81.
11. Keswani RN, Taft TH, Coté GA, Keefer L. Increased levels of stress and burnout are related to decreased physician experience and to interventional gastroenterology career choice: findings from a US survey of endoscopists. *Am J Gastroenterol* 2011; 106 (10): 1734–40.
12. Dyrbye LN, Thomas MR, Massie FS et al. Burnout and suicidal ideation among U.S. medical students. *Ann Intern Med* 2008; 149 (5): 334–41.
13. Lu DW, Dresden S, McCloskey C et al. Impact of Burnout on Self-Reported Patient Care Among Emergency Physicians. *West J Emerg Med* 2015; 16 (7): 996–1001.
14. Barbosa FT, Eloi RJ, Dos Santos LM et al. Correlation between weekly working time and burnout syndrome among anesthesiologists of Maceió-AL. *Rev Bras Anestesiol* 2017; 67 (2): 115–21.
15. Markwell AL, Wainer Z. The health and wellbeing of junior doctors: insights from a national survey. *Med J Aust* 2009; 191 (8): 441–4.
16. Heredia DC, Rhodes CS, English SE et al. The national Junior Medical Officer Welfare Study: a snapshot of intern life in Australia. *Med J Aust* 2009; 191 (8): 445.
17. Willcock SM, Daly MG, Tennant CC, Allard BJ. Burnout and psychiatric morbidity in new medical graduates. *Med J Aust* 2004; 181 (7): 357–60.
18. Galam E, Komly V, Le Tournour A, Jund J. Burnout among French GPs in training: a cross-sectional study. *Br J Gen Pract* 2013; 63 (608): e217-224.
19. Handford C, Lemon J, Grimm MC, Vollmer-Conna U. Empathy as a function of clinical exposure—reading emotion in the eyes. *PLoS ONE* 2013; 8 (6): e65159.
20. Hojat M, Louis DZ, Maio V, Gonnella JS. Empathy and health care quality. *Am J Med Qual* 2013; 28 (1): 6–7.
21. Truchot D. Le burnout des étudiants en médecine. Rapport de recherche pour l'URML de Champagne-Ardenne [rapport]. *Médecine Générale Reims* 30. 2006.
22. Galam E. Burn out des médecins libéraux: une pathologie de la relation d'aide. (1ère partie). *Médecine* 2007; 3: 419–21.
23. Gleichgerricht E, Decety J. Empathy in clinical practice: how individual dispositions, gender, and experience moderate empathic concern, burnout, and emotional distress in physicians. *PLoS ONE* 2013; 8 (4): e61526.
24. Lamothe M, Boujut E, Zenasni F, Sultan S. To be or not to be empathic: the combined role of empathic concern and perspective taking in understanding burnout in general practice. *BMC Fam Pract* 2014; 15: 15.
25. Tei S, Becker C, Kawada R et al. Can we predict burnout severity from empathy-related brain activity? *Transl Psychiatry* 2014; 4: e393.
26. Camp NE. Factors Related to Burnout in the Neonatal Intensive Care Nurse. DTIC Document. 1986.
27. Defoe DM, Power ML, Holzman GB et al. Long hours and little sleep: work schedules of residents in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol* 2001; 97 (6): 1015–8.
28. Becker KM, Hernborg G, Bode M, Eriksson O. Burnout Data for Flow of Boiling Water in Vertical Round Ducts, Annuli and Rod Clusters. Stockholm (Sweden): AB Atomenergi; 1965.
29. Reader TW, Gillespie A. Patient neglect in healthcare institutions: a systematic review and conceptual model. *BMC Health Serv Res* 2013; 13: 156.
30. Lichtenstein RL. The job satisfaction and retention of physicians in organized settings: a literature review. *Med Care Rev* 1984; 41 (3): 139–79.
31. Williams ES, Konrad TR, Scheckler WE et al. Understanding physicians' intentions to withdraw from practice: the role of job satisfaction, job stress, mental and physical health. *Health Care Manage Rev* 2010; 35 (2): 105–15.
32. Bakker AB, Van der Zee KI, Lewig KA, Dollard MF. The relationship between the Big Five personality factors and burnout: a study among volunteer counselors. *J Soc Psychol* 2006; 146 (1): 31–50.
33. Maslach C, Jackson SE, Leiter MP. *Maslach Burnout Inventory manual*. Palo Alto: Consulting Psychologists Press, 1996.
34. Pejušković B, Lečić-Toševski D, Priebe S, Tošković O. Burnout syndrome among physicians – the role of personality dimensions and coping strategies. *Psychiatr Danub* 2011; 23 (4): 389–95.
35. Schernhammer ES, Colditz GA. Suicide rates among physicians: a quantitative and gender assessment (meta-analysis). *Am J Psychiatry* 2004; 161 (12): 2295–302.
36. Tomioka K, Morita N, Saeki K et al. Working hours, occupational stress and depression among physicians. *Occup Med (Lond)* 2011; 61 (3): 163–70.
37. Prevalence of depression and distress in a large sample of Canadian residents, interns, and fellows. *AJP* 1987; 144 (12): 1561–6.
38. Bakker AB, Le Blanc PM, Schaufeli WB. Burnout contagion among intensive care nurses. *J Adv Nurs* 2005; 51 (3): 276–87.
39. Tyssen R, Vaglum P, Gronvold NT, Ekeberg O. Suicidal ideation among medical students and young physicians: a nationwide and prospective study of prevalence and predictors. *J Affect Disord* 2001; 64 (1): 69–79.
40. Dyrbye L (Lotte), Shanafelt TD. Physician burnout: A potential threat to successful health care reform. *JAMA* 2011; 305 (19): 2009–10.
41. Soler JK, Yaman H, Esteve M et al. Burnout in European family doctors: the EGPRN study. *Fam Pract* 2008; 25 (4): 245–65.
42. Carrier ER, Yee T, Stark L. Matching Supply to Demand: Addressing the U.S. Primary Care Workforce Shortage. Policy Analysis No. 7. Washington, DC: National Institute for Health Care Reform, 2011.
43. Fernandez Nieves IF, Thaver D. Work-Life Balance: A Different Scale for Doctors. *Front Pediatr* 2015; 3: 115.
44. Welp A, Meier LL, Manser T. The interplay between teamwork, clinicians' emotional exhaustion, and clinician-rated patient safety: a longitudinal study. *Crit Care* 2016; 20 (1): 110.
45. Dietz AS, Pronovost PJ, Mendez-Tellez PA et al. A systematic review of teamwork in the intensive care unit: what do we know about teamwork, team tasks, and improvement strategies? *J Crit Care* 2014; 29 (6): 908–14.
46. Salas E, Cooke NJ, Rosen MA. On teams, teamwork, and team performance: discoveries and developments. *Hum Factors* 2008; 50 (3): 540–7.
47. Van Bogaert P, Clarke S, Roelant E et al. Impacts of unit-level nurse practice environment and burnout on nurse-reported outcomes: a multilevel modelling approach. *J Clin Nurs* 2010; 19 (11-12): 1664–74.
48. Teixeira C, Ribeiro O, Fonseca AM, Carvalho AS. Burnout in intensive care units – a consideration of the possible prevalence and frequency of new risk factors: a descriptive correlational multicentre study. *BMC Anesthesiol* 2013; 13 (1): 38.
49. Rothschild JM, Landrigan CP, Cronin JW et al. The Critical Care Safety Study: The incidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive care. *Crit Care Med* 2005; 33 (8): 1694–700.
50. Valentin A, Schiffinger M, Steyrer J et al. Safety climate reduces medication and dislodgement errors in routine intensive care practice. *Intensive Care Med* 2013; 39 (3): 391–8.
51. Halbesleben JRB, Rathert C. Linking physician burnout and patient outcomes: exploring the dyadic relationship between physicians and patients. *Health Care Manage Rev* 2008; 33 (1): 29–39.
52. Nembhard IM, Edmondson AC. Making it safe: the effects of leader inclusiveness and professional status on psychological safety and improvement efforts in health care teams. *J Organizational Behavior* 2006; 27 (7): 941–66.
53. Welp A, Meier LL, Manser T. Emotional exhaustion and workload predict clinician-rated and objective patient safety. *Front Psychol* 2014; 5: 1573.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Свистунов Андрей Алексеевич** – член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., первый проректор ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).  
E-mail: svistunov@sechenov.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1592-5703>

**Осадчук Михаил Алексеевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0485-6802>

**Миронова Екатерина Дмитриевна** – клинический врач-ординатор каф. поликлинической терапии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: yek.mironova1995@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3268-2408>

**Andrei A. Svistunov** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: svistunov@sechenov.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1592-5703>

**Mikhail A. Osadchuk** – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0485-6802>

**Ekaterina D. Mironova** – Clinical Medical Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: yek.mironova1995@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3268-2408>

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.10.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2019

# Может ли добавление метаболического препарата левокарнитина к оптимальной медикаментозной терапии улучшить эффективность лечения у пожилых больных с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью и кардиогенной энцефалопатией?

М.Е. Можейко, Е.В. Бушуева, М.В. Потанина, Е.А. Рябихин<sup>✉</sup>

ГБУЗ ЯО «Ярославский областной клинический госпиталь ветеранов войн по проблемам пожилых людей – Международный центр “Здоровое долголетие”», Ярославль, Россия

<sup>✉</sup>ryabiev@yandex.ru

## Аннотация

**Актуальность.** В последние годы увеличился интерес к метаболической терапии миокардиальными и церебральными цитопротекторами. На основании результатов клинических исследований, посвященных изучению левокарнитина, уточняются показания к применению и определяется терапевтическая ниша этого препарата у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с кардиогенной энцефалопатией.

**Цель.** Изучить эффективность и безопасность метаболического препарата левокарнитина при лечении больных с ИБС, осложненной ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСН-сФВ) и кардиогенной энцефалопатией.

**Материалы и методы.** В открытом сравнительном исследовании приняли участие 120 пациентов со стабильной стенокардией II–III функционального класса (ФК), имеющие ХСН-сФВ II ФК, разделенные на 2 сопоставимые по возрасту и полу группы. В одной из групп в дополнение к проводимой терапии назначали препарат Элькар® раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл производства компании «ПИК-ФАРМА» (Россия). Для оценки когнитивных показателей использовали Краткую шкалу оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination).

**Результаты.** В группе, получавшей левокарнитин, наблюдалось достоверное улучшение когнитивных показателей по сравнению с контрольной группой; отмечено позитивное влияние на диастолическую функцию левого желудочка, толерантность к физической нагрузке.

**Заключение.** Левокарнитин является дополнительным (к основной терапии ИБС и ХСН) эффективным метаболическим кардио- и церебропротективным препаратом в лечении больных с ИБС, осложненной ХСН-сФВ и кардиогенной энцефалопатией. Проявил себя как безопасное, имеющее хорошую переносимость лекарственное средство.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, кардиогенная энцефалопатия, когнитивная функция, качество жизни, левокарнитин.

**Для цитирования:** Можейко М.Е., Бушуева Е.В., Потанина М.В., Рябихин Е.А. Может ли добавление метаболического препарата левокарнитина к оптимальной медикаментозной терапии улучшить эффективность лечения у пожилых больных с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью и кардиогенной энцефалопатией? Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 106–111. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190451

Original Article

## Possibilities of pharmaceutical treatment of cardiogenic encephalopathy with the use of Russian medication with metabolic action levocarnitine in patients with ischemic heart disease and congestive heart failure

Mariia E. Mozheiko, Ekaterina V. Bushueva, Marina V. Potanina, Evgeny A. Ryabikhin<sup>✉</sup>

Yaroslavl Regional Clinical Hospital of Wars Veterans – International Center for Elderly Problems “Zdorovoe Dolgoletie”, Yaroslavl, Russia

<sup>✉</sup>ryabiev@yandex.ru

## Abstract

**Background.** In recent years, interest in metabolic therapy with myocardial and cerebral cytoprotectors has increased. Given the results of clinical studies of levocarnitine, indications for its use are clarified and the therapeutic niche of this drug is established in patients with coronary heart disease (CHD) and chronic heart failure (CHF) with cardiogenic encephalopathy.

**Aim.** To study an efficacy and safety of a metabolic drug levocarnitine in the treatment of patients with coronary artery disease complicated by chronic heart failure with preserved ejection fraction (CHF-pEF) and cardiogenic encephalopathy.

**Materials and methods.** In the open comparative study 120 patients with stable angina pectoris of II–III functional class (FC) associated by CHF-pEF of II FC were divided into 2 groups which were comparable by age and gender. In one group, Elkar® solution for intravenous and intramuscular administration, manufactured by «ПИК-ФАРМА» (Russia) 100 mg/ml was prescribed in addition to the standard therapy. To evaluate cognitive indexes a brief scale of assessment of mental status (Mini-Mental State Examination) was used.

**Results.** In the group treated with levocarnitine, there was a significant improvement in cognitive indexes compared with the control group, as well as a beneficial effect on the left ventricle diastolic function and exercise tolerance was identified.

**Conclusions.** Levocarnitine is an adjunct (to the basic treatment of CHD and CHF) effective metabolic drug with cardio- and cerebroprotective effects in the treatment of patients with CHD, complicated by CHF-pEF and cardiac encephalopathy. It proved to be a safe, well-tolerated drug.

**Key words:** coronary heart disease, chronic heart failure, cardiogenic encephalopathy, cognitive function, quality of life, levocarnitine.

**For citation:** Mozheiko M.E., Bushueva E.V., Potanina M.V., Ryabikhin E.A. Possibilities of pharmaceutical treatment of cardiogenic encephalopathy with the use of Russian medication with metabolic action levocarnitine in patients with ischemic heart disease and congestive heart failure. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 106–111. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190451

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – многоплановая патология, ее распространенность и первичную заболеваемость сложно оценить. Основными причинами развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) в Российской Федерации являются артериальная гипертензия – АГ (95,5%), ИБС (69,7%) и сахарный диабет (15,9%). С 2005 по 2017 г., по данным российского эпидемиологического исследования ЭПОХА, число пациентов с сохраненной систолической функцией увеличилось на 21,5% и составило 53% в популяции больных с ХСН [1]. Комбинация ИБС, АГ и возникшей на этом фоне кардиогенной энцефалопатии встречается у большинства больных с ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСН-сФВ) в пожилом возрасте. Симптомы развиваются в результате нарушения способности сердца к наполнению и протекают в условиях нарушения баланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных систем; сопровождаются неадекватной перфузией органов и тканей организма и ведут к метаболическим нарушениям. У лиц старшего возраста даже без сопутствующей патологии отмечается дефицит уровня левокарнитина в тканях, что может способствовать прогрессированию метаболических изменений при сочетании с сердечно-сосудистой патологией у данной когорты пациентов [2]. На сегодняшний день имеется множество клинических исследований, доказавших перспективность применения левокарнитина при различных заболеваниях в кардиологии и неврологии [3, 4]. Изучение влияния левокарнитина на морфофункциональные параметры сердца, толерантность к физической нагрузке, мозговой кровотока, когнитивную функцию у пациентов с ИБС, осложненной ХСН и кардиогенной энцефалопатией, является важной, своевременной и актуальной клинической задачей, учитывая высокую распространенность данной патологии.

Цель – изучить эффективность и безопасность метаболического препарата левокарнитина при лечении кардиогенной энцефалопатии у больных с ИБС и ХСН.

## Материалы и методы

Исследование проводилось в период с 2018 по 2019 г. как пилотное открытое сравнительное. В нем приняли участие 120 пациентов со стабильной стенокардией II–III функционального класса (ФК), имеющие ХСН-сФВ II ФК, разделенные на две сопоставимые по возрасту и полу группы. Длительность курсового приема препарата составила 10 дней. Протокол исследования был одобрен на заседании этического комитета ГБУЗ ЯО ЯОКГВВ–МЦ «Здоровое долголетие». За период наблюдения в течение 10 дней пациенты

совершили 2 визита: визит включения и через 10 дней – контрольный визит. В течение этого времени у 60 пациентов в дополнение к стандартной терапии применяли исследуемый препарат левокарнитина (Элькар® раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл, компания «ПИК-ФАРМА») по 1000 мг внутривенно капельно на физиологическом растворе, другие 60 пациентов получали только стандартную терапию ИБС и ХСН.

**Критерии включения:** пациенты, подписавшие информированное согласие, в возрасте старше 40 лет с диагнозом ИБС, осложненной ХСН-сФВ и кардиогенной энцефалопатией, установленным не позднее чем за 6 мес до включения в исследование.

**Критерии исключения:** отсутствие согласия на участие в исследовании; инфаркт, инсульт, произошедший менее 6 мес назад; декомпенсированная ХСН; выраженные нарушения функции почек и печени, онкологические заболевания; непереносимость исследуемого препарата.

Все пациенты в качестве базовой терапии получали: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или сартаны,  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ), антагонисты кальция, статины, антиагреганты, при необходимости – короткодействующие нитраты. Значимых различий в лечении между группами выявлено не было. В табл. 1 представлена медикаментозная терапия пациентов основными группами препаратов.

Эффективность терапии определялась на основе анализа ее оценок врачами и самими пациентами, анализа влияния терапии на когнитивную функцию с помощью шкалы MMSE (Mini-Mental State Examination). Пациентам проводилось стандартное обследование, включавшее трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ) по общепринятому протоколу в М- и В-режимах и ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) сосудов головы и шеи на ультразвуковом аппарате Toshiba Aplio 80, у части пациентов оценивалась дистанция 6-минутной ходьбы.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программного обеспечения SAS, версия 6.12, предусматривающего возможность параметрического и непараметрического анализа. Оценка динамики показателей на фоне лечения осуществлялась с применением парного непараметрического метода анализа по Вилкоксоу. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Результаты представлены в виде  $M \pm \text{std}$ .

Всего в исследование были включены и завершили его 120 пациентов. Характеристика 120 пациентов, разделенных на две сопоставимые по возрасту и полу группы, завершивших исследование, представлена в табл. 2.

Таблица 1. Медикаментозная терапия пациентов  
Table 1. Patients pharmaceutical treatment

	Число пациентов (n=120)				p
	группа контроля (n=60)		группа левокарнитина (n=60)		
	абс.	%	абс.	%	
ИАПФ	29	48,3	28	46,6	>0,05
БРА	30	50,0	29	48,3	>0,05
$\beta$ -АБ	58	96,6	59	98,3	>0,05
АМКР	7	11,6	8	13,3	>0,05
Диуретики	44	73,3	46	76,6	>0,05
АСК	53	88,3	55	91,6	>0,05
Клопидогрел	7	11,7	5	9,4	>0,05
Статины	60	100	60	100	>0,05

**Примечание:** p – достоверность различий при сравнении между группами, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АСК – ацетилсалициловая кислота.  
Note: p – statistical significance between groups.

**Таблица 2. Характеристика пациентов**  
Table 2. Patients characteristics

	Группа левокарнитина	Группа контроля
Всего, абс. (%)	60 (100)	60 (100)
Мужчины, абс. (%)	26 (43,3)	24 (40)
Женщины, абс. (%)	34 (56,7)	36 (60)
Возраст, лет	64,9±7,2	65,0±7,3
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	30,9±3,8	30,4±4,5
• Норма, абс. (%)	7 (11,7)	9 (15)
• Избыточная масса тела, абс. (%)	15 (25)	13 (21,7)
• Ожирение 1-й степени, абс. (%)	14 (23,3)	16 (26,7)
• Ожирение 2-й степени, абс. (%)	24 (40,0)	22 (36,6)
• Ожирение 3-й степени, абс. (%)	0	0
Курящие, абс. (%)	5 (8,3)	6 (10,0)
АГ в анамнезе, абс. (%)	60 (100)	60 (100)
Недостаточность кровообращения, абс. (%)	60 (100)	60 (100)
Недостаточность кровообращения с сФВ, абс. (%)	60 (100)	60 (100)
Предшествующий инфаркт миокарда, абс. (%)	11 (18,3)	9 (15,0)
Мозговой инсульт, абс. (%)	9 (15)	10 (16,6)
Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)	10 (16,6)	11 (18,3)
Стабильная стенокардия, абс. (%)		
• II ФК	60 (100)	60 (100)
Длительность дисциркуляторной энцефалопатии	10,2±5,3	10,4±5,0

**Таблица 3. Динамика значений эхокардиографических параметров в исследуемых группах больных с ИБС, осложненной СН-сФВ**  
Table 3. Echocardiographic parameters dynamics in studies groups of patients with ischemic heart disease complicated with cardiac failure with preserved ejection fraction

Показатель	Группа контроля (n=60)		Группа левокарнитина (n=60)	
	1-й визит	2-й визит	1-й визит	2-й визит
КДР, мм	49,1±4,1	48,9±4,0	49,5±4,9	49,6±4,9
КСР, мм	29,4±4,0	29,4±3,9	30,3±4,0	29,3±4,0
УО, мл	82,0±19,4	82,1±18,9	81,9±20,0	84,0±20,5
ФВ ЛЖ, %	67,9±6,4	67,9±6,5	67,7±6,5	67,9±6,5
ЛП, мм	44,3±6,2	43,2±6,1	45,1±6,3	44,2±6,2
E/A	0,73±0,07	0,76±0,07	0,70±0,07	0,77±0,05*

\*p<0,05 – достоверность различий между визитами в группе.  
Примечание. КДР – конечнато-диастолический размер, КСР – конечнато-систолический размер, УО – ударный объем, ЛП – левое предсердие.  
\*p<0.05 – significance of differences between visits in groups.

**Таблица 4. Динамика теста 6-минутной ходьбы в исследуемых подгруппах больных**  
Table 4. Six minute walk test dynamics in studied subgroups

Тест 6-минутной ходьбы	Группа контроля (n=30)		Группа левокарнитина (n=26)	
	1-й визит	2-й визит	1-й визит	2-й визит
Дистанция, пройденная за 6 мин	349,5±29,7	388,3±34,0	343,1±29,3	439,6±44,9
Прирост пройденной дистанции, %	11,2		28	

### Результаты и обсуждение

При проведении ЭхоКГ у 120 пациентов, включенных в исследование, была выявлена сохранная сократительная способность (ФВ>49%) и диастолическая дисфункция левого желудочка – ЛЖ (СН-сФВ). У пациентов был проведен анализ влияния левокарнитина на ремоделирование и функцию ЛЖ. Изменение эхокардиографических параметров представлено в табл. 3.

У пациентов за время применения левокарнитина изменения размеров сердца не зафиксировано. Срок применения внутривенного препарата Элькар® составил 10 дней, и этого срока было недостаточно для влияния на морфологические параметры сердца. Однако отмечено достоверное положи-

тельное влияние на отношение трансмитральных потоков в группе левокарнитина с 0,70±0,07 до 0,77±0,05, что свидетельствовало об уменьшении диастолической дисфункции. В группе контроля не зафиксировано достоверных различий морфофункциональных параметров за время наблюдения, отношение трансмитральных потоков не было достоверным: 0,73±0,07 на 1-м визите и 0,76±0,07 – в конце исследования. В основе ХСН при ИБС лежит гипотеза «энергетического голода», т.е. недостаточное обеспечение миокарда аденозинтрифосфатом (АТФ) [5]. Поэтому положительное влияние левокарнитина на энергетический метаболизм кардиомиоцитов может объяснить улучшение диастолической функции сердца, которое было зарегистрировано не только

**Таблица 5. Динамика показателей УЗДГ сосудов головного мозга в исследуемых группах больных**  
**Table 5. Cerebral vessels Doppler sonography (DS) parameters dynamics in studied subgroups**

Показатель скорости потока мозговых артерий, см/с	Группа контроля (n=60)		Группа левокарнитина (n=60)	
	1-й визит	2-й визит	1-й визит	2-й визит
Передней левой	44,7±5,0	44,5±5,1	44,2±6,8	47,1±6,7
Передней правой	44,6±5,1	44,4±5,1	44,5±6,8	47,6±6,8
Средней левой	77,5±10,1	78,0±10,1	76,1±11,1	78,2±10,8
Средней правой	78,3±8,0	79,2±8,1	76,5±11,0	78,5±11,1
Задней правой	46,4±4,0	47,1±4,0	46,0±4,9	49,6±5,9
Задней левой	47,0±3,9	47,1±4,0	45,4±4,5	49,2±5,0

в нашем исследовании, но и в ранее опубликованной работе А. Serati и соавт. [6]. Известно, что левокарнитин – мощный природный антиоксидант [7]. В экспериментальном исследовании было показано, что добавление левокарнитина (Элькар® раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл) в кровь пациентов с постинфарктным кардиосклерозом в фармакологических концентрациях способно дозозависимым образом снижать образование радикалов кислорода преактивированными фагоцитами крови, т.е. левокарнитин может снижать системный окислительный стресс у этой группы пациентов [8]. Снижение уровня активных форм кислорода под влиянием левокарнитина тормозит образование пероксинитрита – цитотоксического агента, необратимо взаимодействующего с различными белковыми мишенями, который образуется при действии супероксид-анионов на радикалы оксида азота (NO). Таким образом, левокарнитин увеличивает биодоступность NO – универсального регулятора эндотелиальных клеток сосудов, тем самым улучшая кровоснабжение клеток сердца и мозга в условиях ишемии. Поэтому левокарнитин сегодня используется в лечении нарушений энергетического метаболизма и выступает в качестве дополнения к основной терапии ИБС и ХСН. Левокарнитин представляет собой эффективный препарат, улучшающий энергетический метаболизм сердца и, соответственно, имеет быстрое влияние на диастолическую функцию ЛЖ, вызванную дефицитом АТФ.

Одной из задач исследования явилось уточнение влияния левокарнитина на толерантность к физической нагрузке. В двух подгруппах, включающих 30 и 26 пациентов, на 1-м визите тест 6-минутной ходьбы соответствовал II ФК ХСН (дистанция составила от 310 до 415 м); табл. 4.

В обеих подгруппах произошло улучшение толерантности к физической нагрузке: в контрольной подгруппе дистанция увеличилась в среднем на 39 м (прирост составил 11,2%), в подгруппе левокарнитина –

на 96 м (прирост 28%). В современных рекомендациях указывается, что развитие ХСН характеризуется выраженными морфологическими и функциональными нарушениями в скелетной мускулатуре. Улучшение метаболизма миокарда является одним из составляющих механизмов повышения переносимости физической нагрузки (6-минутной ходьбы),

чему способствовало применение левокарнитина, добавленного к основной терапии пациентов, страдающих ИБС и ХСН [8]. По данным литературы подтверждается, что на фоне приема кардиотропной метаболической терапии улучшаются переносимость нагрузок, качество жизни, снижается количество госпитализаций по поводу ХСН [9].

**Таблица 6. Значения прироста скорости потоков мозговых артерий в исследуемых группах больных**  
Table 6. Parameters of increase (decrease) of flow velocity in cerebral arteries in studied groups

Динамика показателя скорости потока мозговых артерий, см/с	Группа контроля (n=60)	Группа левокарнитина (n=60)
Передней левой	0,5	2,1
Передней правой	0,9	2,0
Средней левой	0,5	2,1
Средней правой	0,9	2,0
Задней правой	0,7	3,6
Задней левой	0,1	3,8

**Таблица 7. Динамика показателей когнитивной функции в исследуемых группах больных**  
Table 7. Dynamics of cognitive function parameters in studied groups

Шкала MMSE	Группа контроля (n=60)		Группа левокарнитина (n=60)	
	1-й визит	2-й визит	1-й визит	2-й визит
Баллы	24,1±2,1	26,8±1,6	22,3±1,9**	27,6±1,9*
Прирост показателей когнитивной функции	2,7		5,4	

\* $p < 0,05$  – достоверность различий между визитами в группах; \*\* $p > 0,05$  – достоверность различий между группами на 1-м визите.  
\* $p < 0,05$  – significance of differences between visits in groups; \*\* $p > 0,05$  – significance of differences between groups at the first visit.

Нами проанализирована динамика показателей УЗДГ сосудов мозговых артерий, включающая оценку следующих параметров: скорость потока передней, средней и задней мозговых артерий (табл. 5).

Достоверных различий в обеих группах достигнуто не было. В группе Элькара, в отличие от группы контроля, отмечалась отчетливая тенденция увеличения средней скорости потока крови во всех магистральных мозговых артериях (табл. 6). Отсутствие статистической достоверности исследуемых параметров УЗДГ в группе вмешательства, вероятно, можно объяснить недостаточной длительностью воздействия и дозы левокарнитина, а также, возможно, небольшим числом пациентов в пилотном исследовании.

Терапия в группе, получавшей левокарнитин, оказалась высокоэффективной по влиянию на когнитивную функцию пациентов, что согласуется с ранее опубликованными результатами исследования В. Головкина и соавт. [10]. Исходно отмечалось умеренное снижение показателей когнитивной функции у пациентов обеих групп согласно шкале MMSE, достоверно различий в группах на 1-м визите не отмечалось ( $p < 0,05$ ); табл. 7.

В группе левокарнитина значения возросли с  $22,3 \pm 1,9$  до  $27,6 \pm 1,9$  ( $p < 0,05$ ). В группе контроля отмечена лишь тенденция к увеличению показателей по шкале MMSE, но достоверных различий в этой группе не отмечалось. Положительное действие левокарнитина на когнитивную функцию можно объяснить его дополнительными эффектами: уменьшением оксидативного стресса [11], повышением уровня NO [12], замедлением процесса ремоделирования миокарда [13] и улучшением функции эндотелия [14].

Недавно опубликованные результаты экспериментального исследования показали отсутствие влияния левокарнитина на активность системы CYP 3A4 P450, которая метаболизует большинство лекарственных препаратов, что говорит о хорошем профиле безопасности данного препарата с точки зрения межлекарственных взаимодействий [15]. Исследуемый препарат показал хорошую переносимость и не давал каких-либо перекрестных реакций с лекарственными препаратами, применяемыми у данных пациентов. В ходе исследования не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений.

### Заключение

В обеих группах на фоне стандартного лечения больных со стабильной ИБС, осложненной ХСН-сФВ и кардиогенной энцефалопатией, было достигнуто улучшение состоя-

ния пациентов. В группе, принимающей дополнительно лечение левокарнитин, отмечены уменьшение головокружения, головной боли, значительное увеличение толерантности к физической нагрузке, субъективное улучшение состояния на фоне хорошей переносимости лечения. При межгрупповом сравнении отмечены достоверные положительные эффекты: в группе, принимавшей левокарнитин, по сравнению с группой контроля улучшились показатели диастолической функции ЛЖ, когнитивная функция, субъективно – качество жизни.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что левокарнитин (Элькар® раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл, компания «ПИК-ФАРМА») является важной составляющей в комплексной терапии больных с ИБС, осложненной ХСН-сФВ и кардиогенной энцефалопатией: оказывает положительное воздействие на физический и интеллектуальный статусы у данной когорты пациентов, что в сочетании с его хорошей переносимостью будет важным основанием для его применения и обеспечит высокую приверженность больных лечению. Ответ на вопрос: «Может ли добавление метаболического препарата Элькара на фоне оптимальной медикаментозной терапии у пожилых больных с ИБС, осложненной ХСН и кардиогенной энцефалопатией, улучшить эффективность лечения?», – согласно проведенному исследованию, положительный.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

### Литература/References

1. Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Рос. кардиол. журн. 2016; 8: 7–13. [Fomin I. V. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' v Rossiiskoi Federatsii: chto segodnya my znaem i chto dolzhny delat'. Ros. kardiolog. zhurn. 2016; 8: 7–13 (in Russian).]
2. Costell M, O'Connor JE, Grisolia S. Age-dependent decrease of carnitine content in muscle of mice and humans. Biochem Biophys Res Commun 1989; 161 (3): 1135–43.
3. Rizos I. Threeyear survival of patients with heart failure caused by dilated cardiomyopathy and L-carnitine administration. Am Heart J 2000; 139 (2 Pt 3): 120–3.
4. Xiaolong Song, Huiyan Qu, Zongguo Yang et al. Efficacy and Safety of L-Carnitine Treatment for Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. BioMed Research International. 2017. Article ID 6274854, DOI: 10.1155/2017/6274854
5. Katz AM. Is the failing heart energy depleted? Cardiol Clin 1998; 16 (4): 633–44.

6. Serati AR, Motamedi MR, Emami S et al. L-carnitine treatment in patients with mild diastolic heart failure is associated with improvement in diastolic function and symptoms. *Cardiology* 2010; 116 (3): 178–82.
7. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Влияние L-карнитина на оксидативный стресс при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Мед. совет.* 2016; 10: 104–10. [Astashkin E.I., Glezer M.G. Vliianie L-karnitina na oksidativnyi stress pri serdechno-sosudistykh zabolevaniyakh. *Med. sovet.* 2016; 10: 104–10 (in Russian).]
8. Асташкин Е.И., Глезер М.Г., Орехова Н.С. и др. Влияние L-карнитина на образование радикалов кислорода фагоцитами крови пациентов с постинфарктным кардиосклерозом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016; 15 (5): 28–32. [Astashkin E.I., Glezer M.G., Orekhova N.S. et al. Vliianie L-karnitina na obrazovanie radikalov kisloroda fagotsitami krovi patsientov s postinfarktym kardiosklerozom. *Kardiovaskuliarnaya terapiya i profilaktika.* 2016; 15 (5): 28–32 (in Russian).]
9. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Роль L-карнитина в энергетическом обмене кардиомиоцитов и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2012; 2: 58–65. [Astashkin E.I., Glezer M.G. Rol' L-karnitina v energeticheskom obmene kardiomiotsitov i lechenii zabolevaniy serdechno-sosudistoi sistemy. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya.* 2012; 2: 58–65 (in Russian).]
10. Головкин В., Зуев А., Привалова М. и др. Когнитивные нарушения и кардиореспираторная дисфункция при дисциркуляторной энцефалопатии с кардиocereбральным синдромом. *Врач.* 2018; 29 (4): 51–3. [Golovkin V., Zuev A., Privalova M. et al. Kognitivnye narusheniya i kardiorespiratornaya disfunktsiya pri distsirkulyatornoi entsefalopatii s kardiotserebral'nym sindromom. *Vrach.* 2018; 29 (4): 51–3 (in Russian).]
11. Flanagan JL, Simmons PA, Vehige J et al. Role of carnitine in disease. *Nutr Metab* 2010; 7: Article 30.
12. Koc A, Ozkan T, Karabay AZ et al. Effect of L-carnitine on the synthesis of nitric oxide in RAW 264 7 murine macrophage cell line. *Cell Biochem Funct* 2011; 29 (8): 679–85.
13. Orlandi A, Francesconi A, Ferlosio A et al. Propionyl-Lcarnitine prevents age-related myocardial remodeling in the rabbit. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50 (2): 168–75.
14. Dzugkoev SG, Mozhaeva IV, Otiev MA et al. Effect of L-carnitine, afobazole and their combination with L-arginine on biochemical and histological indices of endothelial dysfunctions in cobalt intoxication in rats. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2015; 59 (2): 70–5.
15. Сизова Ж.М., Ших Е.В., Махова А.А. Применение L-карнитина в общей врачебной практике. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (1): 114–20. [Sizova Zh.M., Shikh E.V., Makhova A.A. Primenenie L-karnitina v obshchei vrachebnoy praktike. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (1): 114–20. (in Russian).]

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Можейко Мария Евгеньевна** – д-р мед. наук, зав. кардиологическим отд-нием ГБУЗ ЯО ЯОКГВБ–МЦ «Здоровое долголетие»

**Бушуева Екатерина Владимировна** – врач-кардиолог, врач функциональной диагностики ГБУЗ ЯО ЯОКГВБ–МЦ «Здоровое долголетие»

**Потанина Марина Владимировна** – врач-кардиолог, врач функциональной диагностики ГБУЗ ЯО ЯОКГВБ–МЦ «Здоровое долголетие»

**Рябихин Евгений Александрович** – канд. мед. наук, врач-кардиолог ГБУЗ ЯО ЯОКГВБ–МЦ «Здоровое долголетие». E-mail: ryabiev@ya.ru

**Mariia E. Mozheiko** – D. Sci. (Med.), Yaroslavl Regional Clinical Hospital of Wars Veterans – International Center for Elderly Problems “Zdorovoe Dolgoletie”

**Ekaterina V. Bushueva** – cardiologist, functional diagnostics doctor, Yaroslavl Regional Clinical Hospital of Wars Veterans – International Center for Elderly Problems “Zdorovoe Dolgoletie”

**Marina V. Potanina** – cardiologist, functional diagnostics doctor, Yaroslavl Regional Clinical Hospital of Wars Veterans – International Center for Elderly Problems “Zdorovoe Dolgoletie”

**Evgeny A. Ryabikhin** – Cand. Sci. (Med.), Yaroslavl Regional Clinical Hospital of Wars Veterans – International Center for Elderly Problems “Zdorovoe Dolgoletie”. E-mail: ryabiev@ya.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2019

# Антиаритмический препарат пропafenон: место в клинической практике (обзор)

А.В. Сыров<sup>1,2</sup>, Т.В. Павлова<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр №6» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

<sup>4</sup>ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара, Россия

✉ [syrman2002\\_1@yahoo.com](mailto:syrman2002_1@yahoo.com)

## Аннотация

В настоящее время антиаритмические препараты широко применяются в клинической практике, влияя на клинические проявления аритмий, что позволяет существенно повысить качество жизни пациентов. Ключевым вопросом при проведении антиаритмической терапии является обеспечение безопасности лечения. Пропафенон выделяется среди всех антиаритмических препаратов наличием большой доказательной базы, полученной в разных группах пациентов, эффективностью и безопасностью, а также доступностью как пероральной, так и внутривенной форм введения. У пациентов без выраженного органического поражения сердца пропafenон – препарат выбора в большом числе клинических ситуаций: экстрасистолии, наджелудочковой тахикардии, фибрилляции предсердий и трепетании предсердий и даже отдельных видах желудочковой тахикардии.

**Ключевые слова:** антиаритмическая терапия, антиаритмические препараты, пропafenон.

**Для цитирования:** Сыров А.В., Павлова Т.В. Антиаритмический препарат пропafenон: место в клинической практике (обзор). Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 112–117. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190724

Review

## Antiarrhythmic medication propafenone: place in clinical practice (review)

Andrei V. Syrov<sup>1,2</sup>, Tatiana V. Pavlova<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Consultative and Diagnostic Center №6, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Samara State Medical University, Samara, Russia;

<sup>4</sup>Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia

✉ [syrman2002\\_1@yahoo.com](mailto:syrman2002_1@yahoo.com)

## Abstract

Currently, antiarrhythmic drugs are widely used in clinical practice, influencing the clinical manifestations of arrhythmias, which can significantly improve the quality of life of patients. A key issue in antiarrhythmic therapy is ensuring the safety of treatment. Propafenone stands out among all antiarrhythmic drugs by the presence of a large evidence base obtained in various groups of patients, efficacy and safety, as well as the availability of both oral and intravenous forms of administration. In patients without a pronounced organic lesion of the heart, propafenone is the drug of choice in a large number of clinical situations: extrasystole, supraventricular tachycardia, atrial fibrillation and atrial flutter, and even certain types of ventricular tachycardia.

**Key words:** antiarrhythmic therapy, antiarrhythmic drugs, propafenone.

**For citation:** Syrov A.V., Pavlova T.V. Antiarrhythmic medication propafenone: place in clinical practice (review). Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 112–117. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190724

Нарушения ритма работы сердца – широко распространенная патология, с которой сталкиваются врачи всех специальностей. Наиболее часто встречающимися аритмиями являются: экстрасистолии (наджелудочковые и желудочковые) и тахикардии (наджелудочковые – НЖТ и желудочковые – ЖТ). Среди НЖТ наиболее клинически значимые – фибрилляция (ФП) и трепетание предсердий (ТП). Согласно современным эпидемиологическим исследованиям доля лиц с ФП среди населения в возрасте 20 лет и старше составляет 2–3% [1–5]. Однако точное число пациентов с аритмиями подсчитать практически невозможно, что обусловлено несколькими причинами.

1. Аритмия может протекать бессимптомно и длительное время остается недиагностированной.
2. Диагностика аритмии сопряжена со значительными трудностями регистрации, так как запись электрокардиограммы (ЭКГ) и даже суточное мониторирование ЭКГ далеко не всегда позволяют зафиксировать эпизод нарушения ритма работы сердца.
3. Аритмия, как правило, является осложнением основного заболевания, по поводу которого наблюдается пациент, вследствие чего факт ее наличия не регистрируется в статистических отчетах.
4. Реальную распространенность аритмий нельзя уточнить и по величине продаж антиаритмических препаратов

(ААП), так как не все аритмии требуют специфического лечения с использованием данных лекарственных средств.

ААП занимали и продолжают занимать важное место в клинической практике. Длительная плановая антиаритмическая терапия (ААТ) не приводит к снижению смертности пациентов, и основной целью ее назначения является устранение симптомов, связанных с аритмией. Однако ААТ обладает целым рядом побочных эффектов, наиболее опасными из которых являются лекарственно индуцированная проаритмия и экстракардиальные побочные эффекты. Поэтому именно безопасность, а не эффективность должна определять индивидуальный выбор как тактики лечения, так и конкретного ААП [3–9].

В настоящее время в России широко применяются следующие ААП: пропafenон, Аллапинин®, соталол, амиодарон и в меньшей степени Этагизин®. Основные характеристики этих препаратов представлены в табл. 1 и 2.

Из представленных в табл. 1, 2 данных следует, что в случае отсутствия выраженного органического поражения сердца (ВОПС) для лечения аритмии можно выбрать любой ААП с учетом безопасности терапии и показаний/противопоказаний к его использованию, в то время как при ВОПС возможно применение только β-адреноблокаторов (β-АБ) и амиодарона [3–6, 8]. К ВОПС с точки зрения аритмологии

**Таблица 1. Дозировки ААП и особенности их применения (официальные инструкции препаратов, RXlist)**  
 Table 1. Antiarrhythmic medications dosage and administration details (official drug information, RXlist)

Препарат	Средняя суточная доза	Особенности препарата
Пропафенон	150 мг 3 раза в сутки	Нельзя применять при тяжелом органическом поражении сердца
	300 мг 2 раза в сутки	Является препаратом выбора при умеренной ГЛЖ ( $\leq 14$ мм). Возможно применение при стабильной ИБС, в этой ситуации лучше комбинировать с $\beta$ -АБ
Этацизин®	50 мг 3 раза в сутки	Нельзя применять при тяжелом органическом поражении сердца
Аллапинин®	150 мг 3–4 раза в сутки	Нельзя применять при тяжелом органическом поражении сердца
Соталол	80–160 мг 2 раза в сутки	Нельзя применять при тяжелом органическом поражении сердца. Возможно применение при умеренной ГЛЖ ( $\leq 14$ мм)
Амиодарон	200 мг 1 раз в сутки	Возможно применение у пациентов с тяжелым органическим поражением сердца Является препаратом резерва в связи с целым рядом тяжелых внесердечных осложнений

**Таблица 2. Изменения ЧСС, АД и параметров ЭКГ при применении ААП (официальные инструкции препаратов, RXlist)**  
 Table 2. Changes in heart rate, blood pressure and electrocardiogram parameters when using antiarrhythmic medications (official prescribing information, RXlist)

Препарат	ЧСС	АД	PQ	QRS	QT
Пропафенон	Урежает	Может снижать	+	+	$\pm$
Этацизин®	Не влияет	Не влияет	+	+	+
Аллапинин®	Не влияет	Не влияет	+	+	$\pm$
Соталол	Урежает	Снижает	+	+	+
Амиодарон	Урежает	Не влияет	+	+	+

Примечание: + – препарат удлиняет интервал QT,  $\pm$  – клинически незначимое удлинение интервала QT вследствие расширения комплекса QRS.

относят: нестабильное течение ишемической болезни сердца (ИБС), постинфарктный кардиосклероз, выраженную гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ)  $> 14$  мм, снижение фракции выброса левого желудочка (ЛЖ)  $< 40\%$  и декомпенсацию хронической сердечной недостаточности (ХСН). Необходимо помнить, что описанные состояния должны быть объективизированы физикальными и инструментальными методами обследования.

### Безопасность ААП

К настоящему моменту установлено, что контроль ритма не оказывает существенного влияния на смертность и частоту развития сердечно-сосудистых осложнений. Для уменьшения выраженности побочных эффектов ААП целесообразно выбирать минимальную эффективную дозу препарата, при этом длительность лечения должна быть как можно более короткой. Необходимо помнить, что назначение ААП противопоказано при удлинении интервала QT  $> 500$  мс и дисфункции синусового узла у пациентов без постоянного ЭКС [3–6].

После назначения ААП необходим ЭКГ-контроль для оценки длительности интервалов PQ и QT. Для всех ААП, кроме амиодарона, требуется исходная ЭКГ, через сутки и 2–3 сут после начала лечения. Для амиодарона исходная ЭКГ через 1 и 4 нед. ААП необходимо отменить при появлении атриовентрикулярной (АВ)-блокады или удлинении интервала QT  $> 500$  мс или более чем на 25% от исходного. Кроме того, целесообразным является выполнение суточного мониторинга ЭКГ для исключения эпизодов АВ- и синоатриальных (СА)-блокад, а также остановок в работе синусового узла [9–11].

### Практический подход к выбору ААП

#### Экстрасистолия

Экстрасистолы встречаются у 60–70% населения. Как правило, экстрасистолии носят функциональный характер, реже – возникают вследствие органического заболевания сердца или целого ряда внесердечных патологий: нарушения функции щитовидной железы, заболеваний бронхолегочной системы, воспалительных заболеваний, анемий и т.д. Эффективным в данной клинической ситуа-

ции может быть изменение образа жизни (отказ от курения и потребления продуктов, содержащих кофеин), а также назначение мягких нейрорептиков.

Показанием к назначению ААП является тяжело переносимая или частая экстрасистолия – более 10% общей суточной частоты сердечных сокращений (ЧСС) [3, 12–21]. При этом у пациентов с ВОПС препаратами выбора остаются  $\beta$ -АБ, а при сохраняющейся частой желудочковой экстрасистолии в сочетании с короткими пароксизмами ЖТ к лечению добавляется амиодарон. У пациентов без ВОПС препаратами выбора считаются  $\beta$ -АБ, а при невозможности их назначения – верапамил или дилтиазем. При неэффективности этих препаратов целесообразно назначение пропафенона в дозе 150 мг 2–3 раза в сутки. У пациентов с брадикардией препаратом выбора может быть Аллапинин®.

#### Наджелудочковые тахикардии

НЖТ – целая группа аритмий с похожими клиническими проявлениями, но разными механизмами патологического проведения электрического импульса по проводящей системе сердца. Имеются существенные особенности конкретной пароксизмальной НЖТ, влияющие на выбор тактики лечения. ФП и ТП, которые также являются наджелудочковыми нарушениями сердечного ритма, рассматриваются отдельно в связи с широким распространением, клинической значимостью и выраженными особенностями лечения [3].

Для купирования НЖТ с широкими комплексами QRS применяются: электрическая кардиоверсия – ЭК (экстренное проведение при нестабильности гемодинамических показателей); пропафенон 140 мг внутривенно в течение 10 мин; прокаинамид 500–1000 мг внутривенно в течение 10–15 мин; амиодарон 300 мг внутривенно.

Купирование пароксизма НЖТ с узкими комплексами эффективно осуществляется с применением следующих лекарственных средств: аденозина 6–12 мг внутривенно струйно; верапамил 5–10 мг внутривенно струйно; метопролола тартрата по 5 мг внутривенно с интервалами по 5 мин до максимальной дозы 15 мг; пропафенона внутривенно 140 мг на 5% растворе глюкозы; прокаинамида

500–1000 мг внутривенно на 0,9% растворе хлорида натрия в течение 10–15 мин. Также необходимо обучение пациентов выполнению вагусного маневра при пароксизме НЖТ, который заключается в задержке дыхания и натуживании на высоте глубокого вдоха. Достаточно часто такие действия приводят к мгновенному купированию пароксизма [3].

Если причиной НЖТ является синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта (ВППВ), то в качестве метода ее лечения показано выполнение радиочастотной абляции (РЧА) дополнительного пути проведения, однако может быть рассмотрено и длительное использование пропafenона. При отсутствии ВППВ возможна плановая ААТ не только пропafenоном, но и верапамилом, β-АБ, соталолом. Тем не менее и у этой категории пациентов методом выбора лечения аритмии является РЧА.

### Фибрилляции предсердий

При принятии решения о купировании пароксизма ФП врач должен руководствоваться следующими соображениями: наличием ВОПС и осложнений, связанных с пароксизмом, вероятностью удержания синусового ритма после его восстановления, переносимостью аритмии пациентом [22–32].

В случае развития при пароксизме ФП опасных жизнеугрожающих осложнений (острый коронарный синдром, острая сердечная недостаточность, клинически значимая гипотония – падение артериального давления – АД <90 и 60 мм рт. ст.) необходимо экстренное восстановление синусового ритма с применением ЭК [4–6].

При наличии ВОПС купирование пароксизма ФП, протекающего без названных осложнений, обычно не показано в связи с низкой вероятностью дальнейшего удержания синусового ритма. Однако если решение о восстановлении синусового ритма сердца все-таки принято, то методом выбора является ЭК, а при невозможности ее проведения – внутривенное введение амиодарона. Необходимо помнить, что максимальный антиаритмический эффект амиодарона развивается через 12–24 ч после внутривенного введения. Для удержания синусового ритма в данной группе пациентов в арсенале врача остается только амиодарон, имеющий большое количество тяжелых внесердечных осложнений, что может существенно повлиять как на качество жизни больного, так и на течение и прогноз основной кардиологической патологии. Плановое назначение ААП IС класса (пропafenон, Этацизин®, Аллапинин®) этим пациентам противопоказано [4–6]. Если пароксизм ФП протекает без существенных осложнений, целесообразно решать вопрос о сохранении ФП и проведении пульсурежающей терапии. У пациентов с осложненным течением ФП (гипотония, сердечная недостаточность, ангинозные боли) требуется проведение ЭК [4–6].

У лиц без ВОПС применение пропafenона для купирования пароксизма ФП является практически безальтернативным с учетом солидной доказательной базы, подтверждающей высокий уровень безопасности и эффективности препарата. Наличие 2 форм для введения (пероральной и внутривенной) дает возможность применять препарат и пациентами самостоятельно, и врачами амбулаторного звена, скорой медицинской помощи или стационара. Внутривенное введение препарата позволяет получить более быстрый результат в сравнении с пероральной формой – эффективность пропafenона при применении в сроки не позже 30 мин от момента развития пароксизма ФП может достигать 91% [33], при этом ритм восстанавливается в течение 30–120 мин. Пропafenон является единственным препаратом в России, разрешенным для восстановления синусового ритма при пароксизме ФП самостоятельно пациентом в домашних условиях по методу «таблетка в кармане» [4–6] – при приеме внутрь в дозировке 450–600 мг.

Купирующий эффект развивается уже через 2–6 ч после применения. Использование данной тактики приводит к улучшению качества жизни пациентов, уменьшению частоты вызовов скорой медицинской помощи и госпитализаций.

Использование амиодарона на догоспитальном этапе нецелесообразно из-за отсроченного действия препарата. Внутривенное введение прокаинамида существенно уступает по эффективности пропafenону и сопряжено с риском развития гипотонии [34–62].

При ВОПС для плановой ААТ у пациентов с ФП разрешено применение только β-АБ и амиодарона. Если ВОПС отсутствует, возможно применение любого ААП с учетом безопасности и противопоказаний. Если аритмия связана с психическим или физическим напряжением (адренергическая ФП), целесообразно начинать лечение с β-АБ. В этой ситуации возможно также применение пропafenона или соталолола, обладающих дополнительными β-адреноблокирующими свойствами. У пациентов со стабильным течением ИБС, умеренной ГЛЖ (≤14 мм) также возможно использование пропafenона [32, 59–62].

Важно отметить, что в дозировке менее 160 мг антиаритмическая активность соталолола не выше, чем у β-АБ, поэтому в дозе менее 160 мг назначение препарата не рекомендуется [10]. По результатам метаанализов отмечена возможность повышения риска смерти на фоне лечения соталолом в сравнении с плацебо [30, 63].

В случае если пароксизмы ФП непрерывно рецидивируют, несмотря на проведение ААТ, пациенту показано выполнение РЧА. При невозможности проведения РЧА следует установить постоянный электрокардиостимулятор с назначением эффективных доз β-АБ с целью подавления собственной электрической активности сердца. Аналогичная тактика применяется и при синдроме слабости синусового узла. У пациентов старческого возраста с низкой физической активностью имплантация постоянного электрокардиостимулятора может сочетаться с разрушением АВ-узла, что позволяет эффективно контролировать ЧСС и устранять симптомы, связанные с пароксизмами ФП и тахисистолией.

Тактика ААТ при ТП аналогична ФП. Однако необходимо заметить, что при ТП эффективность ААП как при купировании пароксизмов, так и при плановой ААТ ниже, чем при ФП. Методом выбора в лечении данной аритмии является РЧА [4–6].

### Желудочковая тахикардия

При ЖТ и отсутствии пульса и сознания у пациента необходимо немедленное проведение реанимационных мероприятий и экстренной электрической дефибрилляции с энергией разряда 360 Дж. Если после 3 разрядов 360 Дж ЖТ не купирована, рекомендуется внутривенное введение амиодарона 300 мг или лидокаина в дозе 100–120 мг с повторным проведением ЭК. Для купирования приступа ЖТ без нарушений гемодинамики назначаются амиодарон 300 мг внутривенно или лидокаин 100–120 мг внутривенно, а при подозрении на синдром ВППВ – прокаинамид 10 мл 10% раствора (1 г препарата) в разведении 10 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Для купирования полиморфной ЖТ типа «пируэт» (torsade de pointes) необходимо внутривенное введение сульфата магния [64, 65].

У пациентов без структурного заболевания сердца для профилактики пароксизмов ЖТ назначаются ААП IС и 3-го классов. В этой ситуации возможно применение пропafenона в сочетании с β-АБ под контролем ЧСС, не допуская развития клинически значимой брадикардии менее 50 в минуту. При сниженной фракции выброса ЛЖ, ХСН, тяжелой почечной недостаточности, у пациентов с ИБС, при имплантации кардиовертера-дефибриллятора (КД) препаратом выбора является амиодарон. Показанием для

имплантации КД считается симптомная устойчивая ЖТ, резистентная к медикаментозной терапии. Имплантация КД обычно сочетается с назначением  $\beta$ -АБ, а при частых пароксизмах ЖТ дополнительно назначается амиодарон. Показаниями для проведения РЧА при ЖТ являются симптомная мономорфная ЖТ, устойчивая к ААТ; непереносимость ААП; имплантированный КД и частые пароксизмы мономорфной ЖТ, не контролируемые перепрограммированием или ААТ [64–70].

### Пропафенон

Пропафенон выделяется из ААП наличием большой международной и российской доказательной базы [34–62], эффективностью и безопасностью, а также пероральной и внутривенной форм введения, что делает его препаратом выбора в большом числе клинических ситуаций для практикующего врача. Важные данные по применению пропафенона получены в российских и международных исследованиях, подтвердивших высокую эффективность и безопасность препарата при купировании пароксизмов ФП [59–62]. Первое использование препарата должно быть проведено под контролем врача. В российском исследовании ПРОМЕТЕЙ эффективность таблетированной формы пропафенона в дозировке 600 мг при купировании пароксизмов ФП составила 84% [62], внутривенной формы в исследовании ПРОМЕТЕЙ-ИНСК – 77,6% [61]. Высокая безопасность препарата у широкой категории пациентов также показана в российском исследовании ПРОСТОП [60]. Во всех перечисленных исследованиях использовался препарат Пропанорм® (PRO.MED.CS Praha a.s.).

Согласно классификации E. Vaughan Williams (1984 г.) пропафенон относится к ААП 1С класса. Механизм его действия заключается в увеличении времени проведения электрического импульса по СА-узлу и предсердиям. При применении пропафенона происходят удлинение интервала PQ и расширение комплекса QRS. Если на фоне лечения отмечено расширение комплекса QRS более чем на 20% либо удлинение интервала PQ более чем на 50% по сравнению с исходными значениями, то необходимо уменьшить дозу или отменить препарат. За счет  $\beta$ -адреноблокирующих свойств пропафенон урежает ЧСС [11]. После приема внутрь действие пропафенона начинается через 1 ч, достигает максимума через 2–3 ч и длится около 8–12 ч. Таблетированную форму препарата принимают после еды [10]. При внутривенном введении максималь-

ная концентрация пропафенона достигается в течение первой минуты.

Из разделов статьи, представленных ранее, следует, что пропафенон широко используется в современной клинической медицине. Список показаний к его применению достаточно широк, и в большинстве ситуаций препарат является препаратом выбора. Тем не менее практикующим врачам необходимо учитывать и противопоказания к его назначению: нестабильное течение ИБС, выраженная ГЛЖ > 14 мм, сниженная фракция выброса ЛЖ < 40% и декомпенсация ХСН, брадикардия менее 50 в минуту, СА- и АВ-блокады 2–3-й степени, блокады ножек пучка Гиса, синдром слабости синусового узла, дигиталисная интоксикация. Учитывая наличие у препарата  $\beta$ -адреноблокирующих свойств, его применение у пациентов с выраженным бронхообструктивным синдромом нежелательно. Если же назначение пропафенона больным данного профиля необходимо, требуются строгий клинический контроль и динамика функции внешнего дыхания [3, 6, 11].

### Заключение

Пропафенон занимает особое место среди всех ААП. Препарат изучен у пациентов с широким спектром заболеваний в различных клинических ситуациях. В проведенных исследованиях он показал высокую эффективность и безопасность, в том числе и в сравнении с другими ААП. Быстрый антиаритмический эффект и наличие 2 лекарственных форм – пероральной и инфузионной – позволяет применять препарат на всех этапах медицинской помощи: врачами скорой помощи, в амбулаторных и стационарных условиях и даже самостоятельно пациентами в рамках стратегии «таблетка в кармане». Применение препарата не рекомендуется у лиц с документированным ВОПС.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

### Литература/References

1. Zulkifly H, Lip G, Lane D. Epidemiology of atrial fibrillation. Int J Clin Pract 2018; 72 (3): 13070. DOI: 10.1111/ijcp.13070
2. Pistoia F, Sacco S, Tiseo C et al. The epidemiology of atrial fibrillation and stroke. Cardiol Clin 2016; 34 (2): 255–68.

3. Наджелудочковые нарушения сердечного ритма у взрослых. Клинические рекомендации. Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электростимуляции, Общество специалистов по неотложной кардиологии. 2016 г. [Nadzheludochkovye narusheniia serdechnogo ritma u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii. Vserossiiskoe nauchnoe obshchestvo spetsialistov po klinicheskoi elektrofiziologii, aritmologii i elektrostimulatsii, Obshchestvo spetsialistov po neotlozhnoi kardiologii. 2016 g. (in Russian).]
4. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society.
5. 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).
6. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации. Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, Аритмологии и электрокардиостимуляции (ВНОА) в сотрудничестве с Российским кардиологическим обществом (РКО) и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ). 2017 г. [Diagnostika i lechenie fibrillatsii predserdii. Klinicheskie rekomendatsii. Vserossiiskogo nauchnogo obshchestva spetsialistov po klinicheskoi elektrofiziologii, Aritmologii i elektrokardiostimulatsii (VNOA) v sotrudnichestve s Rossiiskim kardiologicheskim obshchestvom (RKO) i Assotsiatsii serdечно-сосудистykh khirurgov Rossii (ASSKh). 2017 g. (in Russian).]
7. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients with Supraventricular Tachycardia. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society.
8. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society.
9. RXlist amiodarone.
10. RXlist sotalol.
11. RXlist propafenone.
12. Фомина И.Г., Тарзиманова А.И., Вертлужский А.В. и др. Пропафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» – открытое, мультицентровое, пилотное исследование в Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005; 4 (4): 66–9. [Fomina I.G., Tarzimanova A.I., Vertluzhskii A.V. et al. Propafenon pri vosstanovlenii sinusovogo ritma u bol'nykh s persistiruiushchei formoi fibrillatsii predserdii. "PROMETEY" – otkrytoe, mul'titsentrovoye, pilotnoye issledovanie v Rossiiskoi Federatsii. Kardiiovaskuliarnaya terapiya i profilaktika. 2005; 4 (4): 66–9 (in Russian).]
13. André Ng G. Treating patients with ventricular ectopic beats. *Heart* 2006; 92 (11): 1707–12.
14. Kennedy HL, Whitlock JA, Sprague MK et al. Long-term follow-up of asymptomatic healthy subjects with frequent and complex ventricular ectopy. *N Engl J Med* 1985; 312 (4): 193–7.
15. Kostis J. The prognostic significance of ventricular ectopic activity. *Am J Cardiol* 1992; 70: 807–8.
16. Kostis J, McCrone K, Moreyra AE et al. Premature ventricular complexes in the absence of identifiable heart disease. *Circulation* 1981; 63: 1351–6.
17. Morshedi-Meibodi A, Evans JC, Levy D et al. Clinical correlates and prognostic significance of exercise-induced ventricular premature beats in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 109 (20): 2417–22.
18. Niwano S, Wakisaka Y, Niwano H et al. Prognostic significance of frequent premature ventricular contractions originating from the ventricular outflow tract in patients with normal left ventricular function. *Heart* 2009; 95: 1230–7.
19. Jouven X, Zureik M, Desnos M et al. Long-term outcome in asymptomatic men with exercise-induced premature ventricular depolarizations. *N Engl J Med* 2000; 34 (3): 826–33.
20. DeBacker G, Jacobs D, Prineas R et al. Ventricular premature contractions: a randomized non-drug intervention trial in normal men. *Circulation* 1979; 59: 762–9.
21. Glatzer KA, Myers R, Chiamvimonvat N. Recommendations regarding dietary intake and caffeine and alcohol consumption in patients with cardiac arrhythmias: what do you tell your patients to do or not to do? *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2012; 14: 529–35.
22. Myers MG. Caffeine and cardiac arrhythmias. *Ann Intern Med* 1991; 114 (2): 147–50.
23. Al-Khatib S, Allen LaPointe N, Chatterjee R et al. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med* 2014; 160 (11): 760–73.
24. Carlsson J, Miletic 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.
25. Chatterjee S, Sardar P, Lichstein E et al. Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: an updated comprehensive review and meta-analysis. *PACE* 2013; 36 (1): 122–33.
26. Hohnloser S, Kuck K, Lillenthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation—Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000; 356 (9244): 1789–94.
27. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL et al. AFFIRM Investigators The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (7): 1201–8.
28. Roy D, Talajic M, Nattel S et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2667–77.
29. Caldeira D, David C, Sampaio C. Rate versus rhythm control in atrial fibrillation and clinical outcomes: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Cardiovasc Dis* 2012; 105 (4): 226–38.
30. Sethi N, Safi S, Nielsen E et al. The effects of rhythm control strategies versus rate control strategies for atrial fibrillation and atrial flutter: a protocol for a systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *System Rev* 2017; 6: 47. DOI 10.1186/s13643-017-0449-z
31. Van Gelder I, Hagens V, Kingma J et al. Rate control versus electrical cardioversion for atrial fibrillation. A randomised comparison of two treatment strategies concerning morbidity, mortality, quality of life and cost-benefit – the RACE study design. *Neth Heart J* 2002; 10 (3): 118–4.
32. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Сыров А.В. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 1: 5–66. [Oganov R.G., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., Syrov A.V. Komorbidnaya patologiya v klinicheskoi praktike. Algoritmy diagnostiki i lecheniya. Klinicheskie rekomendatsii. Kardiiovaskuliarnaya terapiya i profilaktika. 2019; 1: 5–66 (in Russian).]
33. Alboni P, Botto GL, Baldi N et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *N Engl J Med* 2004; 351 (23): 2384–91.
34. Meinertz T, Lip GY, Lombardi F et al. ERAFT Investigators. Efficacy and safety of propafenone sustained release in the prophylaxis of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation (The European Rhythmolytmonorm Atrial Fibrillation Trial [ERAFT] Study). *Am J Cardiol* 2002; 90 (12): 1300–6.
35. Porterfield J, Porterfield L. Therapeutic efficacy and safety of oral propafenone for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989; 63 (1): 114–6. *Am J Cardiol* 2004; 94 (5): 663–5.
36. Antonelli D, Darawsha A, Rimbrot S et al. Propafenone dose for emergency room conversion of paroxysmal atrial fibrillation. *Harefuah* 1999; 136 (11): 857–9.
37. Azpitarte J, Alvarez M, Bañ O et al. Value of single oral loading dose of propafenone in converting recent-onset atrial fibrillation. Results of a randomized, double-blind, controlled study. *Eur Heart J* 1997; 18 (10): 1649–54.
38. Boriani G, Biffi M, Capucci A et al. Oral loading with propafenone: a placebo-controlled study in elderly and nonelderly patients with recent onset atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21 (11 Pt 2): 2465–9.
39. Boriani G, Martignani C, Biffi M et al. Oral loading with propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation: a review on in-hospital treatment. *Drugs* 2002; 62 (3): 415–23.
40. Blanc J, Voinov C, Maarek M. Comparison of oral loading dose of propafenone and amiodarone for converting recent-onset atrial fibrillation. PARSIFAL Study Group. *Am J Cardiol* 1999; 84 (9): 1029–32.
41. Botto G, Capucci A, Bonini W et al. Conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm using a single oral loading dose of propafenone: comparison of two regimens. *Int J Cardiol* 1997; 58 (1): 55–61.
42. Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, Piepoli M. Safety of oral propafenone in the conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm: a prospective parallel placebo-controlled multicentre study. *Int J Cardiol* 1999; 68 (2): 187–96. Erratum in: *Int J Cardiol* 1999; 70 (2): 213.
43. Martignani C, Diemberger I, Ziacchi M et al. Oral loading of propafenone: restoring its role before restoring rhythm. *Europace* 2017; 19 (11): 1903.
44. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (2): 542–7.
45. Hughes C, Sunderji R, Gin K. Oral propafenone for rapid conversion of recent onset atrial fibrillation – a review. *Can J Cardiol* 1997; 13 (9): 839–42.
46. Antonelli D, Freedberg NA, Feldman A et al. Intravenous propafenone for conversion of atrial fibrillation in the emergency room. *Harefuah* 2004; 143 (7): 471–4.
47. Boriani G, Capucci A, Lenzi T et al. Propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation. A controlled comparison between oral loading dose and intravenous administration. *Chest* 1995; 108 (2): 355–8.
48. Capucci A, Boriani G. Intravenous administration of propafenone. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19 (6): 1368–9.
49. Cointe R, Metge M, Bru P, et al. Intravenous and oral propafenone in the treatment and prevention of paroxysmal atrial fibrillation. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1993; 42 (4): 223–7.
50. Caref S, Cavalli G, Magazù A et al. Treatment of recent atrial fibrillation with intravenous propafenone. *Cardiologia* 1989; 34 (1): 83–5.
51. Goy J, Métrailler J, Humair L, de Torrenté A. Restoration of sinus rhythm in atrial fibrillation of recent onset using intravenous propafenone. *Am Heart J* 1991; 122 (6): 1788–90.
52. Haefeli EW, Vozeh S, Ha HR, Follath F. Comparison of the pharmacodynamic effects of intravenous and oral propafenone. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48 (3): 245–54.
53. Liguori A, di Ileso N, D'Armiento F et al. Intravenous propafenone for suppression of symptomatic atrial fibrillation and atrial flutter in a first aid hospital. *Riv Eur Sci Med Farmacol* 1992; 14 (4): 229–32.
54. Madonia S, De Simone M, Brai G et al. Intravenous versus oral initial load of propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation in the emergency room: a randomized trial. *Ital Heart J* 2000; 1 (7): 475–9.

55. Margheri M, Fradella G, Maioli M et al. Efficacy of intravenous and per os propafenone in the ambulatory treatment of recent-onset atrial fibrillation. *G Ital Cardiol* 1992; 22 (3): 257–65.
56. Velázquez Rodríguez E, Cancino Rodríguez C, Arias Estrada S, et al. Pharmacological cardioversion with intravenous propafenone in atrial fibrillation. *Arch Inst Cardiol Mex* 2000; 70 (2): 160–6.
57. Zadura M, Grossmann G, Modrzewska A et al. Comparison of efficacy, safety and cost-effectiveness of intravenous versus oral propafenone in paroxysmal atrial fibrillation. *Pol Merkur Lekarski* 2001; 11 (62): 137–9.
58. Antman EM, Beamer AD, Cantillon C et al. Long-term oral propafenone therapy for suppression of refractory symptomatic atrial fibrillation and atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12 (4): 1005–11.
59. Kowey PR, Yannicelli D, Amsterdam E; COPPA-II Investigators. Effectiveness of oral propafenone for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2004; 94 (5): 663–5.
60. Лукьянова И.Ю., Кузнецов А.В., Комарницкий В.М., Козырева А.Г. Изучение эффективности и безопасности препаратов для медикаментозной кардиоверсии у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на догоспитальном этапе. *Скорая медицинская помощь*. 2017; 4: 43–7.  
[Luk'yanova I.Yu., Kuznetsov A.V., Komarnitskii V.M., Kozyreva A.G. Izuchenie effektivnosti i bezopasnosti preparatov dlia medikamentoznoi kardioversii u bol'nykh s paroksizmal'noi formoi fibrillatsii predserdii na dogospital'nom etape. *Skoraia meditsinskai pomoshch'*. 2017; 4: 43–7 (in Russian).]
61. Миллер О.Н., Старичков С.А., Поздняков и др. Эффективность и безопасность применения пропafenона (пропанорма®) и амиодарона (кордарона®) у больных с фибрилляцией предсердий на фоне АГ, ИБС и ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Многоцентровое открытое рандомизированное, проспективное, сравнительное исследование ПРОСТОП. *Рос. кардиологический журн.* 2010; 4: 56–72.  
[Miller O.N., Starichkov S.A., Pozdnyakov et al. Effektivnost' i bezopasnost' primeneniia propafenona (propanorma®) i amiodarona (kordarona®) u bol'nykh s fibrillatsiei predserdii na fone AG, IBS i KhSN s sokhranЕННОi sistolicheskoi funktsiei LZh. *Mnogotsentrovое otkrytoe randomizirovanное, prospektivное, sravnitel'noe issledovanie PROSTOR. Ros. kardiologicheskii zhurn.* 2010; 4: 56–72 (in Russian).]
62. Тарасов А.В., Косых С.А., Бушуева Е.В. и др. Сравнение эффективности инъекционных форм антиаритмических препаратов пропafenона и амиодарона при проведении фармакологической кардиоверсии пароксизмальной фибрилляции предсердий. *Consilium Medicum*. 2019; 1: 81–6.  
[Tarasov A.V., Kosykh S.A., Bushueva E.V. et al. Comparison of antiarrhythmic medications propafenone and amiodarone injection forms effectiveness in medicamentous cardioversion of paroxysmal atrial fibrillation. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (1): 81–6 (in Russian).]
63. Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann J, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 5: CD005049.
64. Клинические рекомендации «Желудочковые аритмии». ФГБУ «ННПЦССХ им. А.Н.Бакулева». Центр хирургической и интервенционной аритмологии. М., 2017.  
[Clinical recommendations "Ventricular arrhythmias". Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery. Center for Surgical and Interventional Arrhythmology. Moscow, 2017 (in Russian).]
65. Клинические рекомендации по диагностике и лечению нарушений ритма сердца и проводимости. Общество специалистов по неотложной кардиологии, 2013.  
[Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniu narushenii ritma serdtsa i provodimosti. *Obshchestvo spetsialistov po neotlozhnoi kardiologii*, 2013 (in Russian).]
66. Iwai S, Lerman BB. Management of ventricular tachycardia in patients with clinically normal hearts. *Curr Cardiol Rep* 2000; 2: 515–21.
67. Bigger JT Jr, Dresdale FJ, Heissenbuttel RH et al. Ventricular arrhythmias in ischemic heart disease: mechanism, prevalence, significance, and management. *Prog Cardiovasc Dis* 1977; 19: 255–300.
68. Eldar M, Sievner Z, Goldbourt U et al. Primary ventricular tachycardia in acute myocardial infarction: clinical characteristics and mortality. The SPRINT Study Group. *Ann Intern Med* 1992; 117: 31–6.
69. Ng E, Adlam D, Keal RP et al. Recurrent ventricular tachycardia of non-ischaemic origin. *J Royal Soc Med* 2004; 97 (1): 23–5.
70. Bardy G, Lee K, Mark D et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352 (3): 225–37.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Сыров Андрей Валентинович** – канд. мед. наук, каф. общей врачебной практики ФГАОУ ВО РВУДН, ГБУЗ КДЦ №6. E-mail: syrman2002\_1@yahoo.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2536-5781>

**Павлова Татьяна Валентиновна** – д-р мед. наук, проф. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования ФГБОУ ВО СамГМУ, ГБУЗ СОККД. E-mail: ptvsam63@mail.ru

**Andrei V. Syrov** – Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia, Consultative and Diagnostic Center №6. E-mail: syrman2002\_1@yahoo.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2536-5781>

**Tatiana V. Pavlova** – D. Sci. (Med.), Prof., Samara State Medical University, Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary. E-mail: ptvsam63@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.11.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2019

# Рекомендации по артериальной гипертензии 2018 и 2019 годов: остается ли место свободным комбинациям?

А.П. Переверзев<sup>✉1</sup>, О.Д. Остроумова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>✉</sup>acchirurg@mail.ru

## Аннотация

Конец 2018 г. и начало 2019 г. ознаменованы 2 важными событиями в медицине, а именно выходом новых европейских и российских рекомендаций по лечению артериальной гипертензии. Большинству пациентов уже на старте лечения рекомендованы фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов. В настоящее время в Российской Федерации, несмотря на разнообразие фиксированных комбинаций лекарственных средств, имеются комбинации, которые эффективны, соответствуют последним рекомендациям, но в настоящий момент не представлены в виде фиксированных, например комбинация индапамида и блокатора рецептора ангиотензина II. Индапамид не только эффективно снижает артериальное давление, но также обладает целым рядом органопротективных свойств (церебро-, кардио- и нефропротективных). Результаты исследований PROGRESS (Perindopril protection against Recurrent Stroke Study) и PATS (Post-stroke Antihypertensive Treatment Study) с участием индапамида легли в основу американских рекомендаций по вторичной профилактике инсульта, а исследование HYVET-COG (Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment) показало снижение риска деменции у пациентов, получавших лечение индапамидом, эти данные вместе с результатами других плацебо-контролируемых исследований вошли в упомянутый выше метаанализ, в группе антигипертензивной терапии отмечено статистически значимое снижение риска деменции по сравнению с плацебо. Для представителей класса блокаторов рецепторов к ангиотензину II также характерны выраженный органопротективный эффект и большая доказательная база в отношении снижения риска коронарных и цереброваскулярных (инсульт, деменция) осложнений. Другой эффективной свободной комбинацией лекарственных средств, которая не зарегистрирована на рынке, является комбинация нитрендипина и индапамида, которая может быть эффективно использована не только для снижения артериального давления, но также для профилактики деменции, в том числе при болезни Альцгеймера. Таким образом, хотя в новых европейских и российских рекомендациях предпочтение отдается фиксированным комбинациям антигипертензивных препаратов, однако имеются клинические ситуации, где представляется целесообразным рассмотреть возможность назначения свободных комбинаций антигипертензивных лекарственных средств.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, антигипертензивные препараты, индапамид, пожилой и старческий возраст, инсульт, когнитивные нарушения, деменция.

**Для цитирования:** Переверзев А.П., Остроумова О.Д. Рекомендации по артериальной гипертензии 2018 и 2019 годов: остается ли место свободным комбинациям? Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 118–127. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190747

## Review

# 2018 and 2019 Guidelines for the management of arterial hypertension: is there a place for unfixed drug combinations?

Anton P. Pereverzev<sup>✉1</sup>, Olga D. Ostroumova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

<sup>✉</sup>acchirurg@mail.ru

## Abstract

The end of 2018 and the beginning of 2019 were marked by 2 important events in medicine, namely the release of new European and Russian guidelines for the management of arterial hypertension. For most patients, fixed combinations of antihypertensive drugs are recommended as first step treatment. Today, in the Russian Federation, despite the variety of fixed drug combinations there are combinations that are effective, meet the latest recommendations, but are not currently presented in fixed form, for example, a combination of indapamide and angiotensin II receptor blocker. Indapamide not only effectively reduces blood pressure, but also has a number of organoprotective effects (cerebro-, cardio- and nephroprotective). The data of PROGRESS (Perindopril protection against Recurrent Stroke Study) and PATS (Post-stroke Antihypertensive Treatment Study) studies on indapamide provided the basis of American recommendations for the secondary prevention of stroke, and HYVET-COG (Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment) study showed a decrease in the risk for dementia in patients treated with indapamide. These data, along with the results of other placebo-controlled studies, were included in the meta-analysis mentioned above, a statistically significant decrease in a risk of dementia was noted in the “antihypertensive treatment” group compared to placebo. Angiotensin II receptor blockers also have marked organoprotective effect and a large evidence base on their ability to reduce the risk for coronary and cerebrovascular (stroke, dementia) complications. One more effective unfixed drug combination that is not registered on the market is a combination of nitrendipine and indapamide, which can be effectively used not only to lower blood pressure, but also to prevent dementia, including in Alzheimer's disease. Thus, although the new European and Russian guidelines give preference to fixed combinations of antihypertensive drugs, there are clinical situations where it seems appropriate to consider prescribing unfixed combinations of antihypertensive drugs.

**Key words:** arterial hypertension, antihypertensive drugs, indapamide, elderly and senile age, stroke, cognitive impairment, dementia.

**For citation:** Pereverzev A.P., Ostroumova O.D. 2018 and 2019 Guidelines for the management of arterial hypertension: is there a place for unfixed drug combinations? Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 118–127. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190747

Конец 2018 г. и начало 2019 г. ознаменованы 2 важными событиями в кардиологии, а именно выходом новых европейских (2018 г.) [1] и российских (2019 г.) [2] рекомендаций по лечению артериальной гипертензии (АГ). В отличие от предыдущей версии в новой редакции рекомендаций имеется ряд важных отличий, касающихся диагностики, стратификации риска и подходов к лечению АГ. Главным изменением новых рекомендаций принято считать алгоритм назначения медикаментозной антигипертензивной терапии (АГТ): в новых рекомендациях подав-

ляющему большинству пациентов уже на старте лечения отдается предпочтение назначению комбинированной АГТ с акцентом на фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов (АГП). Кроме того, рекомендовано более широкое применение суточного мониторинга артериального давления (АД) и метода самоконтроля АД пациентом с целью повышения точности диагностики АГ и мониторинга контроля АД на фоне АГТ. Важным нововведением также являются подходы к снижению АД у пациентов старших возрастных групп, заключающие-

<b>Некоторые фармакодинамические эффекты индапамида и механизмы их возникновения [5–21]</b> Some pharmacodynamic effects of indapamide and their mechanisms [5–21]	
<b>Эффект</b>	<b>Механизм действия</b>
Мочегонное действие	Ингибирование реабсорбции натрия в проксимальном сегменте дистальных почечных канальцев
Прямое сосудорасширяющее действие	Уменьшение количества внутриклеточного кальция в гладкомышечных клетках сосудов, стимуляция синтеза PGE <sub>2</sub> и PGI <sub>2</sub>
Антигипертензивный эффект	Снижение АД за счет прямого сосудорасширяющего действия, повышения синтеза PGI <sub>2</sub> . Исследования показали, что при суточной дозе индапамида 2,5 мг достигается максимальное антигипертензивное действие, при этом диуретический эффект еще клинически не проявляется
Непрямое антиагрегантное действие	Повышение синтеза PGI <sub>2</sub> и торможение синтеза TxA <sub>2</sub>
Антиоксидантное действие	Защитное действие индапамида и особенно его метаболита в ответ на повреждение мембран свободными радикалами
Антипролиферативное действие	Ингибирует пролиферацию интимы сосудов, индуцированную фактором роста тромбоцитов, оказывает также косвенное антипролиферативное действие путем ингибирования агрегации тромбоцитов
Примечание. PGE <sub>2</sub> – простагландин E <sub>2</sub> , PGI <sub>2</sub> – простациклин I <sub>2</sub> (простагландин, обладающий вазодилатирующим антиагрегантным и антиоксидантным эффектами, а также способностью ингибировать пролиферацию сосудистой стенки), TxA <sub>2</sub> – тромбоксан A <sub>2</sub> .	

ся, во-первых, в снижении целевых значений АД для пациентов пожилого и старческого возраста (65 лет и старше) по сравнению с предыдущей версией рекомендаций и, во-вторых, в акцентировании внимания на биологическом возрасте, а не хронологическом (паспортном) – учете наличия/отсутствия синдрома старческой астении, функциональном и когнитивном статусе пациентов и т.д.

Большинству больных АГ уже на старте лечения в качестве предпочтительной комбинации рекомендовано сочетание блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с антагонистом кальция (АК) и/или с тиазидным/тиазидоподобным диуретиком (преимущественно в виде фиксированных комбинаций) с указанием на возможность применения β-адреноблокаторов (β-АБ) в определенных клинических ситуациях [1, 2].

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано много фиксированных комбинаций лекарственных средств (ЛС), которые могут быть эффективно использованы в лечении АГ у различных групп пациентов, однако, как показывает практика, есть комбинации, которые эффективны, знакомы кардиологам, терапевтам и другим специалистам практического здравоохранения, но не представлены в виде фиксированных, например, комбинация диуретика индапамида, эталонного тиазидоподобного диуретика, с представителями класса блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА). Поэтому, несмотря на провозглашенную в рекомендациях «стратегию одной таблетки», т.е. преимущества фиксированных комбинаций перед свободными, в реальной практике достаточно часто возникает необходимость в назначении свободных комбинаций АГП. В свете изложенного необходимо рассмотреть преимущества тиазидоподобных диуретиков, в частности индапамида (снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и защите органов от поражения, обусловленного АГ или ассоциированного с данным заболеванием в плане переносимости АГТ, назначаемого как в монотерапии, так и в составе комбинированной АГТ.

### Тиазидные и тиазидоподобные диуретики в лечении АГ

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики используются в клинической практике с конца 1950-х годов. Данные препараты условно подразделяются на 2 поколения [3]:

- I поколение: гидрохлоротиазид, бендрофлуметиазид, политиазид, хлорталидон и др.;
- II поколение: индапамид, ксипамид, квиназолинон и пр.

Диуретики, особенно тиазидоподобные, составляют основу лечения АГ. Так, индапамид относится к тиазидоподобным диуретикам II поколения. Данное ЛС является производным сульфонамидных диуретиков и оснащено дополнительным метилированным индоловым кольцом, ко-

торое придает ему уникальные свойства, отличающие его от тиазидных диуретиков [4]. Этот препарат обладает двойным механизмом действия: в экспериментальных исследованиях помимо мочегонного выявлены его прямое сосудорасширяющее действие, а также антиоксидантные, антиагрегантные, антипролиферативные эффекты (см. таблицу) [5–21], что определяет в конечном итоге его уникальные органопротективные свойства в отношении сердца, сосудов, почек, головного мозга.

Эффекты индапамида во многом дозозависимы. Так, в дозах до 2,5 мг/сут, рекомендованных для лечения АГ, индапамид действует в основном как артериальный вазодилататор. Суточный диурез при лечении индапамидом в дозе 2,5 мг/сут клинически значимо не изменяется, но увеличивается на 20% при назначении препарата в дозе 5 мг/сут [5–21]. Индапамид по праву может считаться лидером по эффективности снижения АД в своем классе. Так, в систематическом обзоре и метаанализе прямого сравнительного исследования, выполненного G. Roush и соавт., сравнивались антигипертензивные и метаболические эффекты гидрохлоротиазида, индапамида и хлорталидона. Для повышения объективности сравнения для каждого ЛС авторами выделены 3 группы доз: гидрохлоротиазид 12,5/25/50 мг; индапамид 1,25/2,5/5 мг; индапамид в пролонгированной лекарственной форме; хлорталидон 6,25/12,5/25 мг. Каждое исследование было распределено в отдельную группу в зависимости от дозировки ЛС: доза гидрохлоротиазида больше, чем индапамида или хлорталидона; доза индапамида больше, чем гидрохлоротиазида; доза хлорталидона больше, чем гидрохлоротиазида, и эквивалентные дозировки. В исследовании сравнивались следующие пары ЛС: гидрохлоротиазид и индапамид; гидрохлоротиазид и хлорталидон. Работы, сравнивавшие хлорталидон и индапамид, в обзор не вошли. Продемонстрировано, что общая антигипертензивная эффективность индапамида во всех дозировках была выше, чем у гидрохлоротиазида, что клинически проявлялось разницей в снижении систолического АД (САД) в среднем на 5,1 мм рт. ст. (95% доверительный интервал – ДИ -8,7--1,6;  $p=0,004$ ) [22].

Тиазидоподобный диуретик индапамид, сочетающий в себе свойства диуретика и вазодилататора, в отличие от других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков при длительной терапии не оказывает отрицательного влияния на углеводный и липидный обмен, не ухудшает почечной гемодинамики, почти не влияет на уровень мочевой кислоты. Все это делает его препаратом выбора у пациентов с нарушением углеводного, липидного и пуринового обмена (пациенты с ожирением, метаболическим синдромом, преддиабетом, сахарным диабетом – СД, атеросклерозом) [1, 2, 23–25]. Следует также отметить безопасность индапамида в аспекте риска развития электролитных нарушений,

которые часто возникают у пациентов с данными заболеваниями. Так, в контролируемых клинических исследованиях частота клинически значимых, тяжелых, требующих отмены индапамида гипоталаемий на фоне его длительного применения (10–24 мес) в дозе 2,5 мг/сут незначительна и составляет всего 0,6–1,2% [26].

Рассмотрим отдельные группы больных, у которых представляется целесообразным назначение свободных комбинаций, основанных на индапамиде.

### Пациенты в возрасте 80 лет и старше

В настоящее время в мире отмечена тенденция к увеличению населения пожилого и старческого возраста. Так, по данным Росстата, в РФ проживают более 32 млн людей в возрасте от 60 лет и старше, из которых почти 14 млн – лица 70 лет и старше [27]. По прогнозу Всемирной организации здравоохранения, в период с 2015 по 2050 г., число людей данной возрастной группы удвоится [28, 29]. Все это требует не только организации особого медицинского подхода к ведению данной категории пациентов (ввиду полиморбидности, когнитивных нарушений и наличия гериатрических синдромов, например, синдрома старческой астении), но также диктует необходимость эффективной профилактики сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, в частности при наличии АГ, прежде всего инсульта в силу его высокой распространенности и медико-социальной значимости. Так, в Норвегии первый инсульт развивается в среднем в 75 лет у мужчин и в 78 лет у женщин [30]. В возрастной группе 75–84 лет у мужчин распространенность инсульта (на 100 тыс. населения) составляла 1796 в Норвегии и 1301 в Исландии, а у женщин она варьировала от 1250 в Дании до 1493 в Исландии. В группе 85 лет и старше распространенность инсульта составила 1697 в Исландии и 2234 в Норвегии для мужчин, а также 1628 в Дании и 1990 в Исландии для женщин [31]. В 2010 г. общее количество смертей, вызванных инсультом, в Норвегии составило 3180, при этом 2864 (90%) произошли у пациентов в возрасте 70 лет и старше [32]; 30-дневная смертность от всех причин для впервые случившегося инсульта составила 19%, в возрастной группе 75–84 лет – 22%, в возрастной группе 85 лет и старше – 25% [33]. Таким образом, у пожилых и очень пожилых пациентов инсульт занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности, что диктует необходимость разработки персонализированных подходов к его профилактике.

Единственным рандомизированным контролируемым исследованием, посвященным вопросам профилактики инсульта и других сердечно-сосудистых событий у очень пожилых пациентов (80 лет и старше), является двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET), его целью было изучение эффективности АГТ, основанной на индапамиде, на риск развития инсульта и других ССО у больных АГ в возрасте старше 80 лет (всего в исследовании приняли участие 3729 пациентов). В ходе исследования в группе больных, принимавших индапамид (в том числе в комбинации с блокатором РААС), выявлено статистически значимое снижение общей смертности на 21% (95% ДИ 4–35;  $p=0,02$ ), а также риска инсульта на 30% (95% ДИ 1–51;  $p=0,06$ ) [34]. Следовательно, у пациентов старшей возрастной группы с учетом хорошей доказательной базы (исследование HYVET) индапамид может рассматриваться в качестве препарата первого выбора для лечения АГ. В соответствии с рекомендациями по лечению АГ 2018 г. [1] у пациентов старше 80 лет, в том числе с синдромом старческой астении, необходимо начинать АГТ с монотерапии любым препаратом из 5 основных групп, поэтому назначение индапамида в качестве стартовой терапии пациентам данной возрастной группы полностью соответствует позиции европейских и российских рекомендаций [1, 2]. Если

на фоне монотерапии не удалось достичь целевых значений АД в соответствии с рекомендациями, представляется целесообразным рассмотреть комбинацию индапамида с БРА. Почему именно с БРА? Как известно, они обладают выраженным антигипертензивным эффектом и в ряде случаев могут быть более эффективны, чем ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). К примеру, в проспективном сравнительном исследовании Prospective Randomized Investigation of the Safety and efficacy of Mircardis versus ramipril using Ambulatory blood pressure monitoring (PRISMA) показано, что представитель класса БРА телмисартан более эффективен в снижении АД, чем представитель класса ИАПФ рамиприл. Так, САД через 8 и 14 нед АГТ в группе телмисартана было на 5,8 мм рт. ст. ( $p<0,0001$ ) и 4 мм рт. ст. ( $p<0,0001$ ) соответственно ниже, чем в группе рамиприла. Аналогичная ситуация отмечена и для диастолического АД (ДАД): -4,2 мм рт. ст. ( $p<0,0001$ ) и -3,0 мм рт. ст. ( $p<0,0001$ ) соответственно [35]. Но главным преимуществом является их переносимость, поскольку частота побочных эффектов БРА сопоставима с плацебо и превосходит таковую для других классов АГП, в том числе ИАПФ [36–39]. Этот факт важен, безусловно, для всех пациентов, но особенно для лиц пожилого и старческого возраста. Как известно, в этой возрастной группе больных в силу изменений организма, обусловленных старением, полиморбидности и полипрагмазии имеется повышенный риск развития нежелательных реакций [40]. Так, в двойном слепом рандомизированном исследовании Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial – ONTARGET (около 25 тыс. пациентов, средний возраст 66 лет) [41, 42] продемонстрировано, что представитель класса БРА телмисартан не менее эффективен в профилактике ССО у пациентов с высоким риском, чем ИАПФ рамиприл, в том числе острого инфаркта миокарда, инсульта и количества госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (частота первичной комбинированной конечной точки смертность вследствие сердечно-сосудистых событий/инфаркт миокарда/инсульт/госпитализация вследствие сердечной недостаточности в группе рамиприла – 16,5%, в группе телмисартана – 16,7%; отношение рисков – ОР 1,01, 95% ДИ 0,94–1,09), однако при этом у больных, получавших терапию телмисартаном, зафиксировано статистически значимо меньше нежелательных реакций: ангионевротический отек – 0,1% против 0,3% ( $p=0,01$ ), сухой кашель – 1,1% против 4,2% ( $p<0,001$ ) [41, 42].

Следовательно, для лечения АГ у пациентов старших возрастных групп индапамид имеет преимущества для назначения в качестве монотерапии как препарат 1-й линии и в качестве комбинированной АГТ; в свете изложенного существенные преимущества имеет комбинация индапамида с БРА.

### Пациенты, перенесшие инсульт или транзиторную ишемическую атаку

Как уже отмечалось ранее в данной статье, распространенность инсульта у пациентов с АГ весьма велика, особенно в группе лиц пожилого и старческого возраста. В связи с этим встает вопрос обоснованного выбора алгоритма немедикаментозной и медикаментозной профилактики повторного инсульта. Необходимо обратить особое внимание на тот факт, что у больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), риск повторного церебрального события повышен в несколько раз по сравнению с пациентами того же пола и возраста, но без инсульта/ТИА в анамнезе. Так, риск возникновения ишемического инсульта после перенесенной ТИА в 12 раз выше по сравнению с пациентами того же пола и возраста без ТИА, особенно в течение первых нескольких недель и месяцев [43, 44]. Значение вторичной профилактики в по-

следние годы сильно возросло в связи с достигнутыми успехами в снижении смертности в острый период инсульта и, следовательно, увеличения числа пациентов, которые нуждаются во вторичной профилактике неблагоприятных церебральных событий.

Роль снижения АД до целевого уровня во вторичной профилактике инсульта, как ишемического, так и геморрагического, в настоящее время не вызывает сомнений [1, 2, 44]. Впервые это убедительно продемонстрировано в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Perindopril protection against Recurrent Stroke Study (PROGRESS), в которое были включены пациенты, перенесшие в предшествующие 5 лет инсульт или ТИА. В данном исследовании, в котором приняли участие 6105 пациентов, изучался эффект ИАПФ периндоприла, в том числе примерно у 1/2 больных в комбинации с индапамидом в дозе 2,5 мг, на риск развития повторного инсульта и других ССО. Необходимо подчеркнуть, что уровень АД не являлся критерием включения, и поэтому под наблюдением находились не только больные АГ, но и пациенты с нормальным АД, ранее перенесшие инсульт. Главным результатом исследования PROGRESS явился тот факт, что в группе АГТ по сравнению с группой плацебо отмечено статистически значимое снижение риска повторного мозгового инсульта на 28% (95% ДИ 17–38%;  $p < 0,0001$ ) [45, 46].

Необходимо обратить особое внимание на тот факт, что специально проведенный субанализ по эффекту комбинированной терапии (ИАПФ и индапамида) против плацебо выявил, что на фоне лечения комбинацией АГП риск повторного инсульта снизился в значительно большей степени, чем в целом по группе, на 43% (!), прежде всего за счет более выраженного снижения САД и ДАД [23, 45].

Способность индапамида снижать риск повторного инсульта убедительно продемонстрирована и ранее, в другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Post-stroke Antihypertensive Treatment Study (PATS) [47], в котором оценивалась возможность АГТ снижать риск фатального и нефатального инсульта или ТИА. В исследование были включены 5665 пациентов с перенесенным ранее инсультом, САД варьировало от 80 до 280 мм рт. ст. (в среднем 154 мм рт. ст.), а ДАД – от 50 до 150 мм рт. ст. (в среднем 93 мм рт. ст.), средний возраст пациентов составил 60 лет. В конце периода наблюдения (2 года) отмечено, что частота фатального и нефатального инсульта составила 12,3 на 100 человек, получавших плацебо, и 9,4 на 100 человек, получавших АГТ индапамидом. Относительный риск, высчитанный методом пропорциональной регрессии рисков Хазарда, составил 0,71 ( $p = 0,0009$ ). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов, перенесших инсульт или ТИА, снижение АД на 5/2 мм рт. ст. на фоне терапии индапамидом в дозе 2,5 мг статистически значимо снижает вероятность развития повторного фатального и нефатального инсульта на 29% [47].

Результаты исследований PROGRESS и PATS легли в основу американских рекомендаций по вторичной профилактике инсульта 2011 г., в которых говорится о том, что диуретики, в том числе и в составе комбинированной АГТ, являются предпочтительными во вторичной профилактике инсульта (класс I, уровень доказательности A) [48].

### Профилактика когнитивного снижения и деменции

Деменция по распространенности является одним из ведущих заболеваний центральной нервной системы [49], а ее частота возрастает с увеличением возраста [50]. Число людей с деменцией во всем мире составляет около 24 млн человек, и, согласно существующим прогнозам по увеличению ожидаемой продолжительности жизни и численности населения, это число может достигнуть 42 млн человек в 2020 г. и

81 млн в 2040 г. [51, 52]. На сегодняшний день отсутствуют высокоэффективные методы лечения и профилактики прогрессирования деменции, поэтому крайне важно, чтобы были идентифицированы и скорректированы факторы риска ее развития, что может потенциально предотвратить начало заболевания и/или замедлить темпы его прогрессирования. Одним из главных факторов риска развития деменции, как сосудистой, так и деменции при болезни Альцгеймера, является АГ [1, 49–52]. Исходя из изложенного, АГТ потенциально должна снижать риск деменции.

Основополагающий метаанализ, в котором показано, что АГТ способен снижать риск деменции, и на который ссылаются эксперты в европейских рекомендациях 2018 г., опубликован в 2013 г. [1, 53]. В 2016 г. P. Tully и соавт. [53] представили результаты метаанализа, в который были включены результаты 15 исследований [46–66], выборка в целом состояла из 52 599 человек, отмечено 3444 случая деменции. В данный метаанализ вошли исследования, изучавшие в том числе влияние индапамида на когнитивный статус и риск возникновения деменции. Так, например, в вошедшем в метаанализ двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG) [59] принимали участие пациенты с АГ (САД – 160–200 мм рт. ст.; ДАД < 110 мм рт. ст.) в возрасте 80 лет и старше, которые получали индапамид (с возможностью дополнительного назначения блокатора РААС) или плацебо. Целевые уровни АД (САД/ДАД) были менее 150/80 мм рт. ст. На момент включения в исследование участники не имели деменции и проходили оценку когнитивного статуса как на визите включения, так в дальнейшем в процессе динамического наблюдения ежегодно (использовалась Краткая шкала оценки психического статуса – Mini-mental state examination, MMSE). После досрочного прекращения исследования в 2007 г. (в среднем период наблюдения составил 2,2 года) 3336 участников исследования HYVET прошли как минимум одно дополнительное исследование и были включены в субисследование HYVET-COG: 1687 – в группу активного лечения, 1649 – в группу плацебо. Отмечено 263 случая возникновения деменции: 38 на 1 тыс. пациенто-лет в группе плацебо и 33 на 1 тыс. пациенто-лет в группе АГТ индапамидом ± блокатором РААС. Выявлена тенденция к снижению риска деменции у пациентов, получавших лечение, основанное на индапамиде (отношение пределов функций риска – ОПР 0,86, 95% ДИ 0,67–1,09), которая в связи с малым сроком наблюдения (основное исследование прекращено досрочно в связи с преимуществами АГТ в снижении смертности от всех причин) не достигла статистической значимости. Однако, когда эти данные вместе с результатами других плацебо-контролируемых исследований вошли в упомянутый выше метаанализ [59], в группе АГТ отмечено статистически значимое снижение риска деменции по сравнению с плацебо (ОПР 0,87, 95% ДИ 0,76–1,00;  $p = 0,045$ ) [59].

В исследовании по изучению влияния АГП на риск деменции, проведенном W. Chiu и соавт., в которое вошли данные более 140 тыс. пациентов (средний возраст 61,8±8,0 года), получавших АГТ АК (40,3%), β-АБ (31,4%), ИАПФ (24,2%), БРА (22,9%) и диуретиками (22,9%), выявлено статистически значимое снижение риска развития деменции в 3 группах ЛС: БРА (ОПР 0,59, 95% ДИ 0,56–0,62), АК (ОПР 0,81, 95% ДИ 0,77–0,84) и диуретики (ОПР 0,87, 95% ДИ 0,83–0,91). В группах β-АБ и ИАПФ достоверного снижения риска деменции не выявлено (1,00, 95% ДИ 0,95–1,04 и 1,14, 95% ДИ 1,08–1,19 соответственно). Длительность приема всех классов ЛС составляла не менее 180 дней [67].

Снижение риска развития деменции на фоне приема диуретиков, БРА и АК отмечалось и в исследованиях других авторов [53, 54, 68–74]. Рассмотрим их подробнее.

В работе P. Tully и соавт. [53] на фоне лечения диуретиками выявлены статистически значимое снижение риска развития деменции на 17% (скорректированный ОР 0,83, 95% ДИ 0,76–0,91;  $p=0,0001$ ), а также снижение риска развития деменции при болезни Альцгеймера на 18% (скорректированный ОР 0,82, 95% ДИ 0,71–0,94;  $p=0,004$ ). Регрессионный анализ выявил, что эффективность диуретиков в плане профилактики деменции не зависела от наличия инсульта или сердечной недостаточности в анамнезе и от наличия у пациентов сопутствующих заболеваний печени и/или почек. Сравнение использования диуретиков в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии не выявило статистически значимых различий ( $I_2=53,8\%$ ;  $p=0,12$ ) между монотерапией (скорректированный ОР 0,68, 95% ДИ 0,55–0,84;  $p=0,0004$ ) против комбинированной терапии с другим диуретиком (скорректированный ОР 0,58, 95% ДИ 0,40–0,84;  $p=0,004$ ) и комбинированной терапии с другими АГП (скорректированный ОР 0,81, 95% ДИ 0,73–0,90;  $p<0,0001$ ). Отмечено сопоставимое снижение риска развития деменции как в краткосрочной перспективе (период наблюдения менее 5 лет) – скорректированный ОР 0,84 (95% ДИ 0,75–0,94;  $p=0,002$ ), так и в долгосрочной (период наблюдения более 5 лет) – скорректированный ОР 0,81 (95% ДИ 0,71–0,92;  $p=0,001$ ) [53].

В систематическом обзоре S. Yasar и соавт. [75] проведен анализ литературы, в который вошли данные 15 наблюдательных и рандомизированных клинических исследований, в 5 из которых продемонстрирован положительный эффект от применения АК, клинически проявившийся снижением риска развития когнитивных нарушений или деменции [54, 68–71]; в 2 из них [68, 71] результаты были статистически значимы [75].

Согласно современным представлениям дигидропиридиновые АК имеют класс-эффект в отношении профилактики деменции [76], однако доказательная база и выраженность церебропротективного эффекта неодинакова для разных представителей класса АК. В настоящее время наибольшей доказательной базой обладает нитрендипин. Так, в двойном слепом рандомизированном исследовании The Systolic Hypertension in Europe (SYST-EUR) показано, что АГТ нитрендипином снижает частоту возникновения инсульта на 42% ( $p=0,003$ ) и нефатального инсульта на 44% ( $p=0,007$ ). Также в данном исследовании показано снижение заболеваемости деменцией в группе нитрендипина на 50% за период наблюдения (2 года), а более длительный прием препарата (в среднем 4 года) снижает заболеваемость деменцией при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции у пожилых пациентов с АГ на 55% [77, 78].

Механизм церебропротективного действия нитрендипина, по всей видимости, обусловлен снижением внутриклеточного  $Ca^{2+}$ , приводящего к апоптозу нейроцитов и образованию свободных радикалов; вазодилатацией сосудов головного мозга; снижением повышенной активности тромбоцитов, вырабатывающих тромбин – основной источник  $\beta$ -амилоида; стимуляции образования нейротрансмиттеров, угнетающих образование  $\beta$ -амилоида [67, 75].

Выявленная способность нитрендипина угнетать образование  $\beta$ -амилоида является его уникальной особенностью, что отличает нитрендипин от других представителей класса дигидропиридиновых АК. Так как способность проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) является ключевым фактором в регуляции отложения  $\beta$ -амилоида в центральной нервной системе, произведено изучение влияния дигидропиридиновых АК на проникновение  $\beta$ -амилоида через ГЭБ. Выявлено, что применение некоторых дигидропиридиновых АК значительно повышало трансцитоз  $A\beta(1-42)$  через ГЭБ *in vitro*. Данные вещества по своей эффективности в аспекте трансцитоза  $\beta$ -амилоида расположены следующим образом: нитрендипин > никардипин = цилнидипин = лекарнидипин > нимодипин > азел-

нидипин = нилвадипин. В отличие от них амлодипин, фелодипин, исрадипин и нифедипин данным эффектом не обладали. Таким образом, некоторые представители дигидропиридиновых АК, такие как нитрендипин, обладают двойным механизмом церебропротекции и снижения риска развития и прогрессирования когнитивных нарушений [79–81].

На сегодняшний день фиксированная комбинация нитрендипина и индапамида не зарегистрирована в РФ, поэтому для повышения эффективности профилактики деменции, в том числе деменции при болезни Альцгеймера, можно рассматривать свободную комбинацию нитрендипина с индапамидом.

БРА, как было показано в целом ряде исследований [54, 77, 82–85], также способны снижать риск развития когнитивных нарушений или деменции. Это, в частности, отмечено в обзоре M. Mogi и M. Horiguchi: продемонстрировано, что АГТ с использованием БРА может способствовать профилактике когнитивных нарушений и деменции, в том числе деменции при болезни Альцгеймера. Терапия БРА улучшает состояние когнитивных функций у пациентов с когнитивными нарушениями, как сосудистыми, так и на фоне нейродегенеративных заболеваний [85].

В исследовании K. Goh и соавт. приняли участие 426 089 пациентов, которые зарегистрированы в Клинической научно-исследовательской системе первичной медицинской помощи Великобритании (UK primary care practices contributing to the Clinical Research Practice Datalink) за период с 1995 по 2010 г. Из более чем 400 тыс. пациентов, включенных в исследование, 45 541 человек получали БРА. Связь между приемом БРА и риском развития деменции анализировали с помощью модели Кокса (Cox model), скорректированной на возраст, пол, индекс массы тела, наличие СД, АГ, сердечной недостаточности, прием статинов, социально-экономический статус, прием алкоголя, курение, количество консультаций в течение календарного года. Общее количество новых случаев деменции составило 6517. Выявлено снижение риска возникновения деменции в группе лиц, принимавших БРА, как в течение первого года (скорректированное ОР 0,60, 95% ДИ 0,50–0,72), так и в период от года и больше (скорректированное ОР 0,92, 95% ДИ 0,85–1,00) [84].

С учетом взаимодополняющего и потенцирующего действия индапамида и БРА у пациентов с АГ их свободная комбинация представляется эффективной стратегией в плане улучшения когнитивных функций и профилактики деменции.

## Постинсультные когнитивные нарушения и постинсультная деменция

Постинсультные когнитивные нарушения (ПИКН) – это любые когнитивные расстройства, которые имеют временную связь с инсультом, т.е. выявляются в первые 3 мес после инсульта (ранние ПИКН) или в более поздние сроки, но обычно не позднее года после инсульта (поздние ПИКН). В целом ПИКН различной степени тяжести выявляются у 40–70% пациентов, перенесших инсульт, в среднем – примерно у 1/2 лиц. Распространенность деменции в первые 3–6 мес после инсульта колеблется от 5 до 32%, а спустя 12 мес – от 8 до 26%. Наиболее высок риск развития деменции в первые 6 мес после инсульта, при этом в первые 3 мес после инсульта распространенность деменции выше, чем через год, что, вероятно, может быть объяснено высокой летальностью этой категории больных [86].

В исследовании PROGRESS, изучавшем эффекты ИАПФ периндоприла, в том числе примерно у 1/2 больных, в комбинации с индапамидом в дозе 2,5 мг, в которой вошли 6105 пациентов, выявлен профилактический эффект АГТ в отношении прогрессирования ПИКН, при этом в подгруппе комбинированной терапии блокатора РААС с ин-

дапамидом также и в отношении профилактики деменции [45, 46].

В течение периода наблюдения (в среднем 3,9 года) деменция диагностирована у 193 (6,3%) из 3051 рандомизированного пациента в группе активной АГТ и 217 (7,1%) из 3054 рандомизированных участников группы контроля – плацебо (снижение ОР 12%, 95%ДИ -8–28%;  $p=0,2$ ), различия оказались статистически незначимыми. Снижение когнитивных функций отмечено у 9,1% пациентов в группе АГТ и у 11,0% больных группы контроля (снижение ОР 19%, 95% ДИ 4–32%;  $p=0,01$ ) [87].

Очень важным является обнаруженный при анализе факт, что профилактический эффект в отношении постинсультной деменции и прогрессирования ПИКН выражен только в группе комбинированной терапии (ИАПФ + индапамид) – снижение ОР на 23% (95% ДИ 0–41;  $p=0,05$ ), но не в группе монотерапии (снижение ОР на 8%, 95% ДИ -48–21;  $p=0,6$ ) [88].

В отношении вопроса о механизмах церебропротективного действия индапамида представляют интерес результаты отечественного исследования Р. Карпова и соавт. [88], в котором изучались структурные изменения головного мозга у больных АГ на фоне приема индапамида в сравнении с эналаприлом. Анализ результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга показал, что исходно у 89,5% включенных в исследование больных АГ без неврологической симптоматики выявлены структурные изменения головного мозга. Данные проспективной части исследования через 5 лет наблюдения (по результатам МРТ головного мозга) указывают на отчетливую отрицательную динамику в виде увеличения степени выраженности и повышения частоты встречаемости структурных признаков гипертензивной энцефалопатии, обнаруживаемых уже у 99% пациентов. При изучении церебропротективной активности используемых в работе препаратов при проведении перфузионной сцинтиграфии головного мозга обнаружено, что под влиянием терапии индапамидом происходило более выраженное уменьшение количества гипоперфузируемых секторов, причем в затылочной доле головного мозга, оно было статистически значимым, тогда как на фоне терапии эналаприлом отмечалась только тенденция к некоторому снижению их количества. При изучении влияния индапамида на МРТ-изменения головного мозга обнаружено статистически значимое уменьшение степени выраженности структурных признаков гипертонической энцефалопатии, тогда как влияние эна-

лаприла на эти показатели было значительно менее выраженным и статистически незначимым. В значительной степени это может объясняться особенностями фармакологического действия индапамида, которому присущи сосудорасширяющие свойства и способность улучшать эндотелийзависимую вазодилатацию [88].

В экспериментальном исследовании М. Lu и соавт. показано, что индапамид ингибирует продукцию пептида А $\beta$  ( $\beta$ -амилоид). В обработанной индапамидом культуре клеток обнаружено статистически значимое снижение уровня экспрессии секретируемого пептида APP $\beta$  (sAPP $\beta$ ) и ассоциированного с клеточной мембраной белка CTF $\beta$  (C-terminal fragment), также уменьшалась ферментативная активность  $\beta$ -сайта APP-расщепляющего фермента 1 (BACE1). В дополнение к этому показано, что индапамид улучшает клиренс А $\beta$ . Эти данные позволяют предположить, что индапамид может замедлять темпы прогрессирования когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера [89].

В исследовании J. Chillon и G. Vambach [90] назначение индапамида как в высоких, так и в низких дозах обеспечивало нормализацию площади поперечного сечения стенки сосуда, а также увеличивало растяжимость мозговых артериол независимо от снижения среднего и пульсового АД. Эти данные свидетельствуют о том, что индапамид ослабляет процессы гипертрофического ремоделирования сосудистой стенки, причем этот механизм не связан с его гипотензивным эффектом, и улучшение структуры мозговых артериол происходит за счет церебропротективного эффекта. Кроме того, индапамид уменьшает индуцированную ишемией гиперпроницаемость клеток капиллярного эндотелия головного мозга, т.е. снижает повышенную проницаемость ГЭБ [91].

Следовательно, комбинированная АГТ, основанная на индапамиде, представляет собой эффективную стратегию профилактики ПИКН и постинсультной деменции.

### Сахарный диабет

В РФ официально зарегистрировано более 4 млн больных СД, однако исследования показывают, что фактическая распространенность СД может превышать регистрируемую в 3,1 раза для пациентов в возрасте 30–39 лет и в 2,5 раза – для 60–69-летних. По прогнозам, к 2025 г. число больных СД увеличится вдвое, а к 2030 г. может достичь 500 млн человек. У больных СД смертность от болезней сердечно-

сосудистой системы, включая инсульт, выше в 2–3 раза по сравнению с пациентами без СД [92]. По данным ряда авторов, до 75% осложнений СД со стороны сердечно-сосудистой системы или почек связаны с АГ, которая наблюдается у них в 2 раза чаще по сравнению с пациентами без СД [93, 94]. По данным исследования Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) [95] у больных СД 2-го типа, 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 пациентов с СД 2-го типа и АГ ССО развивались в 35% случаев, а почечные – в 75% [96]. Таким образом, АГ у больных СД должна быть как можно раньше диагностирована и диктует необходимость активной АГТ.

В крупном (11 140 пациентов с СД 2-го типа) рандомизированном контролируемом исследовании The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) [97, 98] показано, что при применении комбинации индапамида и периндоприла у пациентов с СД 2-го типа риск больших микро- и макрососудистых событий снижался на 9% (ОПР 0,91, 95% ДИ 0,83–1,00;  $p=0,04$ ). ОР фатальных сердечно-сосудистых событий уменьшался на 18% (ОПР 0,82, ДИ 0,68–0,98;  $p=0,03$ ), а смерти от любых причин – на 14% (ОПР 0,86, 95% ДИ 0,75–0,98;  $p=0,03$ ). Также в группе пациентов, получавших комбинацию периндоприл/индапамид, статистически значимо ниже был риск развития коронарных (на 14%;  $p=0,02$ ) и почечных осложнений (на 21%;  $p<0,0001$ ). При этом эффект лечения не зависел от исходного уровня АД и используемой до включения в исследование терапии [97, 98].

Следует также упомянуть, что у пациентов с метаболическими нарушениями и сердечно-сосудистыми заболеваниями индапамид является препаратом выбора из группы тиазидных/тиазидоподобных диуретиков в силу своей метаболической нейтральности [99].

Рекомендации по лечению АГ [1, 2] допускают использование как ИАПФ, так и БРА, но, как говорилось в статье ранее, БРА имеют лучший профиль переносимости по сравнению с ИАПФ, сопоставимый с плацебо, в этом преимущество их назначения. К сожалению, в настоящий момент на рынке РФ не представлено фиксированной комбинации БРА и индапамида, поэтому при лечении пациентов с АГ и СД возможно рассмотреть назначение свободной комбинации БРА и индапамида с целью профилактики потенциальных осложнений и нефропротекции, о чем подробнее будет рассказано в следующем разделе.

### Нефропротекторные эффекты индапамида

У больных СД частота АГ в 2 раза превышает общепопуляционную, составляя 10–30% у больных СД 1-го типа, 60–80% – при СД 2-го типа и 20–40% – у лиц с нарушением толерантности к глюкозе, при этом в 80% случаев причины развития АГ является диабетическая нефропатия, которая представляет собой гломерулярный склероз и фиброз, вызванный метаболическими и гемодинамическими изменениями, характерными для СД [100]. Одним из проявлений поражения почек как органа-мишени СД и/или АГ является альбуминурия [1, 2, 100].

При наличии диабетической, так же как и недиабетической, нефропатии препаратами первого выбора являются блокаторы РААС (ИАПФ или БРА), поскольку для них характерен класс-эффект в отношении уменьшения альбуминурии. Вторым препаратом в состав комбинации рекомендованы диуретики или АК [1, 2]. Однако не все представители класса диуретиков и класса АК обладают способностью уменьшать альбуминурию. Индапамид имеет доказанные нефропротективные свойства [101–104], и поэтому его назначение в составе комбинированной АГТ является приоритетным. Так, у больных с СД и АГ индапамид по выра-

женности нефропротективного эффекта (снижение уровня альбуминурии) сопоставим с ИАПФ. Данный факт обнаружен в перекрестном исследовании по изучению влияния каптоприла и индапамида на АД и уровень экскреции альбумина у пациентов с СД 1 и 2-го типа, в который включен 31 пациент. После оценки величины исходной альбуминурии больным назначена монотерапия каптоприлом в дозе 12,5 мг 3 раза в сутки или индапамидом 2,5 мг 1 раз в сутки в течение 12 нед с 4-недельным «отмывочным» курсом плацебо перед каждой фазой лечения. Средняя исходная величина альбуминурии у всех пациентов, вошедших в данное исследование, составляла 60 мкг/мин. Спустя 12 нед лечения как в группе каптоприла, так и в группе индапамида наблюдалось снижение альбуминурии до 40 и 33 мкг/мин соответственно ( $p<0,05$ ) [101].

В многоцентровом рандомизированном двойном-слепом плацебо-контролируемом исследовании NESTOR (NatriliX SR versus Enalapril Study in hypertensive Type 2 diabetics with Microalbuminuria) [102] проводили сравнение эффективности индапамида и эналаприла в снижении выраженности микроальбуминурии у пациентов в возрасте 35–80 лет с АГ и СД 2-го типа. Период наблюдения составил 52 нед. В группу индапамида вошли 269 больных, в группу эналаприла – 286 человек. Средний возраст пациентов в обеих группах составлял  $60,0\pm 9,9$  года и статистически значимо не различался между группами. Начиная с 6-й недели исследования в случае недостижения целевого АД 140/85 мм рт. ст. допускалось добавление к терапии ателолола, амлодипина или их комбинации. В конце периода наблюдения как в группе индапамида, так и в группе эналаприла произошло статистически значимое снижение соотношения альбумин/креатинин в моче на 35% (95% ДИ 24–43) и 39% (95% ДИ 30–47%) соответственно. Статистически значимых различий в выраженности уменьшения данного показателя между группами индапамида и эналаприла не обнаружено. Таким образом, исходя из результатов данного исследования [102] можно говорить о наличии уникального для класса диуретиков нефропротективного эффекта индапамида, сопоставимого с таковым у представителя класса ИАПФ – препаратов, которые наряду с БРА считаются эталонными в плане нефропротекции [1, 2].

БРА также имеют доказанные нефропротекторные эффекты за счет блокады РААС, влияния на функцию эндотелия, мезангиальную пролиферацию клеток и регуляцию АД в почечных клубочках [103, 104]. Учитывая отличную переносимость БРА, свободная комбинация индапамида и БРА будет не только оказывать выраженное нефропротекторное действие, но также иметь хороший профиль переносимости, что станет способствовать повышению приверженности пациентов лечению.

### Гипертрофия миокарда левого желудочка

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) является проявлением поражения сердца как органа-мишени АГ [1, 2]. Установлено, что ее наличие увеличивает у пациентов с АГ риск развития ишемической болезни сердца и инсульта в среднем в 3 раза, а риск развития хронической сердечной недостаточности – в среднем в 7 раз [105]. Согласно российским и европейским рекомендациям по диагностике и лечению АГ [1, 2] пациенты с АГ и ГМЛЖ имеют высокий риск развития осложнений и, следовательно, уже на старте лечения должны получать комбинированную АГТ [1, 2].

Согласно рекомендациям наличие ГМЛЖ диктует необходимость назначения прямо со старта лечения комбинированной терапии ИАПФ или БРА в сочетании с диуретиком или АК [1, 2], так как в исследованиях и метаанализах [106–109] показана способность ИАПФ, БРА, а также АК приводить к регрессу ГМЛЖ. В классе диуретиков дан-

ная особенность не является класс-эффектом, и только отдельные представители способны уменьшать ГМЛЖ (например, индапамид).

Так, в частности, в исследовании, проведенном G. Roush и соавт., показано, что на фоне приема индапамида наблюдалось снижение индекса массы миокарда левого желудочка на 17% ( $p < 0,001$ ) через 6 мес терапии, что сопровождалось снижением сердечно-сосудистых рисков у пациентов с АГ [22]. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что БРА обладают протективными эффектами на миокард, уменьшая его ремоделирование [110]. Очевидно, что с учетом наличия кардиопротекторных эффектов и хорошей переносимости свободная комбинация индапамида и БРА может рассматриваться как комбинация выбора в лечении пациентов с АГ и ГМЛЖ.

По информации grls.rosminzdrav.ru, в конце 2019 г. в РФ зарегистрирован препарат Индап® в дозировке 2,5 мг, лекарственная форма – таблетки, делимые на одинаковые части (таблетку можно разделить на 2 или на 4 части). Это первый монопрепарат индапамида в России с возможностью титрования дозы 0,625–1,25–1,875–2,5 мг, что открывает в 2020 г. для российских врачей и пациентов новые возможности в комбинированной терапии АГ при необходимости подбора оптимальных по составу и дозировкам свободных комбинаций индапамида с другими современными классами АГП для достижения наилучшего профиля «эффективность–безопасность» у конкретного больного АГ. А также может быть использовано и для подбора дозы у отдельных групп пациентов для комбинированной и монотерапии, например, у пациентов с АГ старшей возрастной группы, в том числе с синдромом старческой астении.

## Заключение

Таким образом, несмотря на то что в новых европейских и российских рекомендациях предпочтение отдается фиксированным комбинациям антигипертензивных препаратов, имеются клинические ситуации, где представляется целесообразным рассмотреть возможность назначения свободных комбинаций АГП, например, профилактика повторных инсультов, прогрессирования когнитивных нарушений и деменции, в том числе постинсультных, нефропротекция, наличие ГМЛЖ, пациенты пожилого и старческого возраста и др. В этих ситуациях определенные преимущества имеет комбинация тиазидоподобного диуретика индапамида с представителем класса БРА или АК. Это обусловлено тем, что индапамид сочетает в себе свойства диуретика и вазодилататора, считается лидером по эффективности снижения АД в своем классе, метаболически нейтрален, не ухудшает почечной гемодинамики и обладает рядом органопротективных эффектов (церебро-, кардио- и нефропротективными), а также тем фактом, что в настоящее время отсутствуют фиксированные комбинации индапамида с БРА и некоторыми важными АК, комбинаций с которыми пока нет на рынке (нитрендипин). Очень важным аргументом в пользу подобного выбора является также хорошая переносимость лечения, что повышает приверженность больных лечению и, следовательно, снижает риск развития ССО и смертности.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература/References

- Williams B, Mancia G, Spiering W et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018; 39 (33): 3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339

- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
- [Chazova I.E., Zernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 (in Russian).]
- Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Шатунова И.М. и др. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики как краеугольный камень современной антигипертензивной терапии. *Рос. кардиологический журн.* 2004; 9 (4): 5–13. [Preobrazhenskiy D.V., Sidorenko B.A., Shatunova I.M. et al. Thiazide and thiazide-like diuretics as a principal choice of modern antihypertension treatment. *Russ J Cardiol* 2004; 9 (4): 5–13 (in Russian).]
- Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru> [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. <http://grls.rosminzdrav.ru> (in Russian).]
- SPC Indap, verze 3.10.2012.
- SPC Indapamid PMCS, verze 14.3.2012.
- Sweetman SC. *Marlinadale. The Complete Drug Reference*. 37th edition, p. 1445.
- Brunton L et al. *Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th edition, p. 686–90.
- Lullmann H et al. *Farmakologie a toxikologie. Vyd. 2. české vydání. Praha: Grada Publishing*, 2004, p. 255.
- Wacher B et al. Position of indapamide, a diuretic with vasorelaxant activities, in antihypertensive therapy. *Exp Opin. Pharmacother* 2012; 13 (10): 1515–26.
- Noboru T. Indapamide as an antihypertensive agent. *Progress in Hypertension* 1991; 2: 269–89.
- Campbell DB, Brackman F. A Symposium: Indapamide and Antihypertensive Strategy. *Cardiovascular Protective Properties of Indapamide. Am J Cardiol* 1990; 65 (17): 11H–27H.
- Suchopár J et al. *Remedia. Vyd. 4. Praha: Panax Co, spol. s r.o., 2009*, p. 96.
- Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. *Vnitř Lék* 2012; 58 (10): 785–801.
- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34 (28): 2159–219.
- Effects of a perindopril-based blood pressure lowering regimen on cardiac outcomes among patients with cerebrovascular disease PROGRESS Collaborative Group. *Eur Heart J* 2003; 24: 475–84.
- Vitovec J, Spinar J. Perindopril/indapamid – fixní kombinace. *Remedia* 2007; 17: 247–57.
- Firas J et al. Evidence-based diuretic therapy for improving cardiovascular prognosis in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2011; 107 (8): 1178–84.
- Asmar A et al. Efficacy and tolerance of indapamide sustained release 1,5 mg on 24-h blood pressure in essential hypertension. *Euro Heart J (Suppl.)* 1999; P21–P30.
- Schiavi P et al. Pharmacokinetics of sustained and immediate release formulations of indapamide after single and repeated oral administration in healthy volunteers. *Clin Pharmacol* 2000; 14: 139–46.
- Ambrosioni E et al. Low dose antihypertensive therapy with sustained-release indapamide: results of randomised double-blind controlled studies. *J Hypert* 1998; 16: 1677–84.
- Roush GC, Ernst ME, Kostis JB et al. Head-to-Head Comparisons of Hydrochlorothiazide With Indapamide and Chlorthalidone: Antihypertensive and Metabolic Effects. *Hypertension* 2015; 65 (5): 1041–6. DOI: 10.1161/hypertensionaha.114.05021
- Руководство по артериальной гипертонии. Под ред. Е.И.Чазова, И.Е.Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005. [Guide to arterial hypertension. Ed. E.I. Chazova, I.E. Chazova. Moscow: Media Medica, 2005 (in Russian).]
- Чазова И.Е., Недогода С.В., Жернакова Ю.В. и др. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями. *Кардиологический вестн.* 2014; IX (1): 3–57. [Chazova I.E., Nedogoda S.V., Zernakova Yu.V. et al. Rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh arterial'noi gipertoniei s metabolicheskimi narusheniami. *Kardiologicheskii vestn.* 2014; IX (1): 3–57 (in Russian).]
- Люсов В.А., Харченко В.И., Евсиков Е.М. и др. Насколько часто возможно развитие гипокалиемии при лечении индапамидом? *Рос. кардиологический журн.* 2008; 1 (69): 50–6. [Liusov V.A., Kharchenko V.I., Evsikov E.M. et al. Naskol'ko chasto vozmozno razvitiye gipokaliemii pri lechenii indapamidom? *Ros. kardiologicheskii zhurn.* 2008; 1 (69): 50–6 (in Russian).]
- Chan TY. Indapamide-induced severe hyponatremia and hypokalemia. *Ann Pharmacother* 1995; 29 (11): 1124–8.
- Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики. <https://www.gks.ru> [Ofitsial'nyi sait Federal'noi sluzhby gosudarstvennoi statistiki. <https://www.gks.ru> (in Russian).]
- Официальный сайт Всемирной организации здравоохранения. <https://www.who.int/ru/news-room/detail/30-09-2019-who-launches-digital-app-to-improve-care-for-older-people> [Ofitsial'nyi sait Vsemirnoi organizatsii zdravookhraneniia. <https://www.who.int/ru/news-room/detail/30-09-2019-who-launches-digital-app-to-improve-care-for-older-people> (in Russian).]
- Руководство по созданию систем и сервисов для внедрения системы комплексной помощи пожилым людям Integrated care for older people (ICOPE) implementation framework: guidance

- for systems and services. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325669/9789241515993-eng.pdf?jsessionid=4A307372183EC047AB6C5E20EBF35E94?sequence=1>
- [Руководство по созданию систем и сервисов для внедрения системы комплексной помощи пожилым людям Integrated care for older people (ICOPE) implementation framework: guidance for systems and services. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325669/9789241515993-eng.pdf?jsessionid=4A307372183EC047AB6C5E20EBF35E94?sequence=1> (in Russian).]
30. Ellekjaer H, Selmer R. Stroke-similar incidence, better prognosis. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 740–3.
  31. Truelsen T, Piechowski-Jozwiak B, Bonita R et al. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol* 2006; 13: 581–98.
  32. <http://statbank.ssb.no/statistikkbanken>
  33. Ellekjaer H. Epidemiological studies of stroke in a Norwegian population: incidence, risk factors and prognosis. Verdal, HUNT Research Center, Department of Community Medicine and General Practice, Faculty of Medicine, Norwegian University of Science and Technology (NTNU), 2000.
  34. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al, for the HYVET Study Group. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887–98. DOI: 10.1056/NEJMoa0801369
  35. Williams B, Lacourciere Y, Schumacher H et al. Antihypertensive efficacy of telmisartan vs ramipril over the 24-h dosing period, including the critical early morning hours: a pooled analysis of the PRISMA I and II randomized trials. *J Hum Hypertens* 2009; 23 (9): 610–9.
  36. Visser LE, Stricker BH, van der Velden J et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor associated cough: a population-based case-control study. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 851–7.
  37. Israli ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1992; 117: 234–42.
  38. Caldeira D, David C, Sampaio C. Tolerability of angiotensin-receptor blockers in patients with intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012; 12: 263–77.
  39. Hazel Mae A, Abraham, White M, White WB. The Comparative Efficacy and Safety of the Angiotensin Receptor Blockers in the Management of Hypertension and Other Cardiovascular Diseases. *Drug Saf* 2015; 38 (1): 33–54. DOI: 10.1007/s40264-014-0239-7
  40. Рубрикатор Минздрава России. Методические руководства «Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста». <http://cr.rosminzdrav.ru/> [Рубрикатор Минздрава России. Методические руководства "Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста". <http://cr.rosminzdrav.ru/> (in Russian).]
  41. ONTARGET proves telmisartan efficacy to ramipril in cardiovascular protection of patients at high risk and without heart failure. *Cardiovasc J Afr* 2008; 19 (2): 108. *Drug Trends in Cardiology*.
  42. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–59. DOI: 10.1056/NEJMoa0801317
  43. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011, 42: 227–76.
  44. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. 4-я редакция. Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26. [Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. 4-я редакция. Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26 (in Russian).]
  45. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5
  46. Chalmers J, MacMahon S. Perindopril protection against Recurrent Stroke Study (PROGRESS): interpretation and implementation. *J Hypertens (Suppl.)* 2003; 21 (5): S9–14. DOI: 10.1097/00004872-200306005-00003
  47. The PATS Collaborating Group. Post-stroke Antihypertensive Treatment Study. *Chinese Med J* 1995; 108: 710–7.
  48. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ et al; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011, 42: 227–76.
  49. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции: руководство для врачей. М.: МЕД-пресс-информ, 2011. [Yahno N.N., Zaharov V.V., Lokshina A.B. et al. Dementia: guidelines for doctors. Moscow: MED press-inform, 2011 (in Russian).]
  50. Дамулин И.В. Когнитивные расстройства. Некоторые вопросы клиники, диагностики, лечения. М., 2012. [Damulin I.V. Cognitive disorder. Some issues of clinical picture, diagnosis, therapy. Moscow, 2012 (in Russian).]
  51. Rouch L, Cestac P, Hanon O et al. Antihypertensive Drugs, Prevention of Cognitive Decline and Dementia: A Systematic Review of Observational Studies, Randomized Controlled Trials and Meta-Analyses, with Discussion of Potential Mechanisms. *CNS Drugs* 2015; 29 (2): 113–30. DOI: 10.1007/s40263-015-0230-6
  52. Ferri CP, Prince M, Brayne C et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366 (9503): 2112–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67889-0
  53. Tully PJ, Hanon O, Cosh S et al. Diuretic antihypertensive drugs and incident dementia risk: a systematic review, meta-analysis and meta-regression of prospective studies. *J Hypertens* 2016; 34 (6): 1027–35. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000868
  54. Yasar S, Xia J, Yao W et al. Antihypertensive drugs decrease risk of Alzheimer disease: Ginkgo Evaluation of Memory Study. *Neurology* 2013; 81 (10): 896–903. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a35228
  55. Haag MDM, Hofman A, Koudstaal PJ et al. Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia: a prospective cohort study. *Neurology* 2009; 72 (20): 1727–34. DOI: 10.1212/01.wnl.0000345062.86148.3f
  56. In't Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A et al. Antihypertensive drugs and incidence of dementia: the Rotterdam Study. *Neurobiol Aging* 2001; 22 (3): 407–12.
  57. Morris MC, Scherr PA, Hebert LE et al. Association of incident Alzheimer disease and blood pressure measured from 13 years before to 2 years after diagnosis in a large community study. *Arch Neurol* 2001; 58 (10): 1640–6.
  58. Tzourio C, Anderson C, Chapman N et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163 (9): 1069–75. DOI: 10.1001/archinte.163.9.1069
  59. Peters R, Beckett N, Forette F et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7 (8): 683–9. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70143-1
  60. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265 (24): 3255–64.
  61. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370 (9590): 829–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61303-8
  62. Rastas S, Pirttilä T, Mattila K et al. Vascular risk factors and dementia in the general population aged >85 years. Prospective population-based study. *Neurobiol Aging* 2010; 31 (1): 1–7. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.02.020
  63. Guo Z, Fratiglioni L, Zhu L et al. Occurrence and progression of dementia in a community population aged 75 years and older: relationship of antihypertensive medication use. *Arch Neurol* 1999; 56 (8): 991–6.
  64. Ohru T, Matsui T, Yamaya M et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and incidence of Alzheimer's disease in Japan. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52 (4): 649–50. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2004.52178\_7.x
  65. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiol* 2003; 22 (6): 316–25. DOI: 10.1159/000072920
  66. Corrada MM, Brookmeyer R, Paganini-Hill A et al. Dementia incidence continues to increase with age in the oldest old the 90p study. *Ann Neurol* 2010; 67 (1): 114–21. DOI: 10.1002/ana.21915
  67. Chiu WC, Ho WC, Lin MH et al. Angiotensin receptor blockers reduce the risk of dementia. *J Hypertens* 2014; 32 (4): 938–47. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000086
  68. Peters R, Collerton J, Granic A et al. Antihypertensive drug use and risk of cognitive decline in the very old: an observational study – the Newcastle 85+ Study. *J Hypertens* 2015; 33 (10): 2156–64. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000653
  69. Chuang YF, Breitner JCS, Chiu YL et al. Use of diuretics is associated with reduced risk of Alzheimer's disease. The Cache County Study. *Neurobiol Aging* 2014; 35 (11): 2429–35. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.05.002
  70. Gelber R, Webster RG et al. Antihypertensive medication use and risk of cognitive impairment. *Honolulu-Asia Aging Study Neurol* 2013; 81: 888–95. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a351d4
  71. Johnson ML, Parikh N, Kunik ME et al. Antihypertensive drug use and the risk of dementia in patients with diabetes mellitus. *Alzheimers Dement* 2012; 8 (5): 437–44. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.05.2414
  72. Chiu WC, Ho WC, Lin MH et al; Health Data Analysis in Taiwan (hDATA) Research Group. Angiotensin receptor blockers reduce the risk of dementia. *J Hypertens* 2014; 32 (4): 938–47. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000086
  73. Kah L Goh, Krishnan Bhaskaran, Caroline Minassian et al. Angiotensin receptor blockers and risk of dementia: cohort study in UK Clinical Practice Research Datalink. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 79 (2): 337–50. DOI: 10.1111/bcp.12511
  74. Whitmer RA, Zandi P, Quesenberry CP et al. Long-term use of angiotensin receptor blockers and risk of Alzheimer's disease in a cohort of patients with hypertension. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2010.05.205>
  75. Yasar S, Schuchman M, Peters J et al. Relationship Between Antihypertensive Medications and Cognitive Impairment: Part I. Review of Human Studies and Clinical Trials. *Curr Hypertens Rep* 2016; 18 (8): 67. DOI: 10.1007/s11906-016-0674-1
  76. Остроумова О.Д., Черняева М.С. Антигипертензивные препараты в профилактике когнитивных нарушений и деменции: фокус на антагонисты кальция и диуретики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018; 17 (5): 79–91. <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-79-91>

- [Ostroumova O.D., Cherniaeva M.S. Antihypertenzivnye preparaty v profilaktike kognitivnykh narushenii i dementsii: fokus na antagonisty kal'tsiia i diuretika. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2018; 17 (5): 79–91. <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-79-91> (in Russian).]
77. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350 (9080): 757–64.
  78. Forette F, Seux ML, Staessen JA et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352 (9137): 1347–51.
  79. Bachmeier C, Beaulieu-Abdelahad D, Mullan M et al. Selective dihydropyridine compounds facilitate the clearance of b-amyloid across the blood-brain barrier. *Eur J Pharmacol* 2011; 659 (2–3): 124–9. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.03.048
  80. Paris D, Bachmeier C, Patel N et al. Selective antihypertensive dihydropyridines lower Ab accumulation by targeting both the production and the clearance of Ab across the blood-brain barrier. *Mol Med* 2011; 17 (3–4): 149–62. DOI: 10.21219/molmed.2010.00180
  81. Bachmeier C, Beaulieu-Abdelahad D, Mullan M, Paris D. Selective dihydropyridine compounds facilitate the clearance of b-amyloid across the blood-brain barrier. *Eur J Pharmacol* 2011; 659 (2–3): 124–9. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.03.048
  82. Li N-C, Lee A, Whitmer RA et al. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis. *BMJ* 2010; 340: b5465. DOI: 10.1136/bmj.b5465
  83. Davies N, Kehoe P, Shlomo YB et al. Associations of anti-hypertensive treatments with Alzheimer's disease, vascular dementia, and other dementias. *J Alzheimers Dis* 2014; 26 (4): 699–708. DOI: 10.3233/JAD-2011-110347
  84. Goh KL, Bhaskaran K, Minassian C et al. Angiotensin receptor blockers and risk of dementia: cohort study in UK Clinical Practice Research Datalink. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 79 (2): 337–50. DOI: 10.1111/bcp.12511
  85. Mogi M, Horiuchi M. Effects of angiotensin II receptor blockers on dementia. *Hypertens Res* 2009; 32: 738–40. DOI: 10.1038/hr.2009.110
  86. Левин О.С., Усольцева Н.И., Юнищенко Н.А. Постинсультные когнитивные нарушения: механизмы развития и подходы к лечению. *Трудный пациент*. 2007; 5 (8): 29–36. [Levin O.S., Usoltseva N.I., Lunishchenko N.A. Postinsultnye kognitivnye narusheniia: mekhanizmy razvitiia i podkhody k lecheniiu. *Trudnyi patient*. 2007; 5 (8): 29–36 (in Russian).]
  87. The PROGRESS Collaborative Group. Effects of Blood Pressure Lowering With Perindopril and Indapamide Therapy on Dementia and Cognitive Decline in Patients With Cerebrovascular Disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1069–75.
  88. Карпов Р.С., Мордовин В.Ф. Хронические формы цереброваскулярной патологии у больных артериальной гипертензией: частота выявления, динамика развития, особенности терапии. *Болезни сердца и сосудов*. 2006; 1 (3): 17–21. [Karpov R.S., Mordovin V.F. Chronic forms of cerebrovascular pathology in patients with arterial hypertension: detection frequency, dynamics of development, features of therapy. *Dis Heart Blood Vessels* 2006; 1 (3): 17–21 (in Russian).]
  89. Lu M, Ma L, Wang X et al. Indapamide suppresses amyloid- $\beta$  production in cellular models of Alzheimer's disease through regulating BACE1 activity. *Int J Clin Exp Med* 2017; 10 (4): 5922–30.
  90. Chillon JM, Vaumbach GL. Effects of indapamide, a thiazide-like diuretic, on structure of cerebral arterioles in hypertensive rats. *Hypertension* 2004; 43 (5): 1092–7. DOI: 10.1161/01.HYP.0000122874.21730.81
  91. Nishioku T, Takata F, Yamauchi A et al. Protective Action of Indapamide, a Thiazide-Like Diuretic, on Ischemia-Induced Injury and Barrier Dysfunction in Mouse Brain Microvascular Endothelial Cells. *J Pharmacol Sci* 2007; 103 (3): 323–7. DOI: 10.1254/jphs.SC0060222
  92. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой. М.: Медицинское информационное агентство, 2011; с. 98, 103–8, 124–52.
  - [Diabetes mellitus: diagnosis, treatment, prevention. Ed. I.I.Dedova, M.V. Shestakova. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2011; p. 98, 103–8, 124–52 (in Russian).]
  93. Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M et al. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM. Complication Study Group. *Diabetes Care* 1996; 19 (7): 689–97.
  94. Chair H, Sowers JR. National high blood pressure education program working group report on hypertension in diabetes. *Hypertension* 1994; 23: 145–58.
  95. Stamler J, Neaton JD, Cohen Jerome D et al and The MRFIT Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial Revisited: A New Perspective Based on Nonfatal and Fatal Composite End-points, Coronary and Cardiovascular, During the Trial. *J Am Heart Assoc* 2012; 1 (5): e003640. DOI: 10.1161/JAHA.112.003640
  96. Haffner M, Lehto S, Ronnema T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *New Engl J Med* 1999; 339: 229–34.
  97. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–72. DOI: 10.1056/NEJMoa0802987
  98. Edmund Dunstan. The ADVANCE trial. *Lancet* 2008; 371: 25–6. Issue 9606. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60061-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60061-6)
  99. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019; 18 (1): 5–66. [Oganov R.G., Simanenkov V.I., Bakulin I.G. et al. Komorbidnaia patologiiia v klinicheskoi praktike. algoritmy diagnostiki i lecheniia. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2019; 18 (1): 5–66 (in Russian).]
  100. Шарипов Р.А. Артериальная гипертензия и сахарный диабет. *Рос. кардиологический журн*. 2008; 13 (3): 71–5.
  101. Donnelly R, Molyneaux LM, Willey KA et al. Comparative effects of indapamide and captopril on blood pressure and albumin excretion rate in diabetic microalbuminuria. *Am J Cardiol* 1996; 77 (6): B26–B30. DOI: 10.1016/s0002-9149(97)89237-5
  102. Marre M, Puig JG, Kokot F et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens* 2004; 22 (8): 1613–22. DOI: 10.1097/01.hjh.0000133733.32125.09
  103. Salvetti A, Mattei P, Sudano I. Renal protection and antihypertensive drugs: Current status. *Drugs* 1999; 57: 665–93.
  104. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, for the Collaborative Study Group: The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456–62.
  105. Официальный сайт ежемесячного индекса лекарственных средств, используемых на территории Великобритании, Monthly Index of Medical Specialities (MIMS). <https://www.mims.co.uk> [Ofitsial'nyi sait ezhemesiachnogo indeksa lekarstvennykh sredstv, ispol'zuemykh na territorii Velikobritanii, Monthly Index of Medical Specialities (MIMS). <https://www.mims.co.uk> (in Russian).]
  106. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115 (1): 41–6.
  107. Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment Of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation* 1995; 91: 698–706.
  108. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 1996; 275: 1507–13.
  109. Cruickshank J, Lewis J, Moore V, Dodd C. Reversibility of left ventricular hypertrophy of different types of antihypertensive therapy. *J Hum Hypertens* 1992; 6: 85–90.
  110. Carson P, Giles T, Higgenbotham M et al. Angiotensin receptor blockers: evidence for preserving target organs. *Clin Cardiol* 2001; 24: 183–90.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Переверзев Антон Павлович** – канд. мед. наук науч. сотр. лаб. клинической фармакологии и фармакотерапии ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», член РАГГ.  
E-mail: [acchirurg@mail.ru](mailto:acchirurg@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7168-3636>

**Остроумова Ольга Дмитриевна** – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. клинической фармакологии и фармакотерапии ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зав. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, член РАГГ.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

**Anton P. Pereverzev** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University.  
E-mail: [acchirurg@mail.ru](mailto:acchirurg@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7168-3636>

**Olga D. Ostroumova** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.12.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2019

# Влияние таурина на уровень висцерального ожирения и выраженность дисфункции висцерального жира у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

М.Е. Стаценко<sup>✉</sup>, С.В. Туркина, Е.Е. Горбачева, А.А. Ермоленко, М.А. Косивцова

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

<sup>✉</sup>mestatsenko@rambler

## Аннотация

**Цель.** Оценка влияния 24-недельной терапии таурином на уровень висцерального ожирения и выраженность дисфункции висцерального жира у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

**Материалы и методы.** Проведено проспективное сравнительное рандомизированное исследование, в которое были включены 90 пациентов с НАЖБП. Диагноз НАЖБП поставлен по результатам ультразвукового исследования печени (на аппарате Siemens Sonoline G50, Германия, с доплеровским датчиком с оценкой эхогенности печеночной паренхимы, сосудистого рисунка, степени дистального затухания эхосигнала). Методом простой рандомизации пациенты были разделены на 2 группы: 1-я (основная) – пациенты с НАЖБП, которые получали препарат таурин 1000 мг/сут (2-кратный прием по 500 мг/сут) дополнительно к ежедневной терапии сопутствующих заболеваний (сахарный диабет 2-го типа, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия); 2-я (контрольная) – пациенты с НАЖБП, которые принимали только препараты базисной терапии. Исходно и через 24 нед терапии проводили анализ состава тела с оценкой процентного содержания висцерального жира методом биоэлектрической импедансометрии (Omron BF508 52, Япония), рассчитывали индекс висцерального ожирения, определяли выраженность дисфункции висцерального жира. Состояние углеводного обмена контролировали согласно следующим показателям: по уровню глюкозы крови натощак, по базальному инсулину, расчетному индексу инсулинорезистентности HOMA-IR. Для исследования состояния липидного обмена крови определяли уровни общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, липопротеидов высокой плотности.

**Результаты.** У пациентов с НАЖБП обнаружены выраженное висцеральное ожирение и тяжелая дисфункция висцерального жира, усугубляющаяся по мере увеличения ожирения. Показано, что 24-недельное применение 1000 мг таурина в сутки в лечении пациентов с НАЖБП способствует достоверному уменьшению выраженности висцерального ожирения по данным биоимпедансометрии, показателя индекса висцерального ожирения, а также снижению дисфункции висцерального жира.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, висцеральное ожирение, дисфункция висцерального жира, таурин.

**Для цитирования:** Стаценко М.Е., Туркина С.В., Горбачева Е.Е. и др. Влияние таурина на уровень висцерального ожирения и выраженность дисфункции висцерального жира у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 128–133. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190666

Original article

## Influence of taurin at the degree of internal obesity and severity of visceral fat dysfunction in patients with non-alcoholic fatty liver disease

Mikhail E. Statsenko<sup>✉</sup>, Svetlana V. Turkina, Elena E. Gorbacheva, Anna A. Ermolenko, Marina A. Kosivtsova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

<sup>✉</sup>mestatsenko@rambler

## Abstract

**Aim.** To evaluate influence of 24 weeks taurin therapy on level of internal obesity and severity of visceral fat dysfunction in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

**Materials and methods.** A prospective comparative randomized trial that included 90 patients with NAFLD was conducted. NAFLD was diagnosed according to liver ultrasound results (using Siemens Sonoline G50, Germany ultrasound system with Doppler device and evaluation of liver parenchyma echogenicity, vascular pattern, and degree of distal echo signal attenuation). Using simple randomization method the patients were divided into 2 groups: group 1 (study group) included patients with NAFLD receiving taurin 1000 mg per day (500 mg 2 times daily) in addition to daily therapy for coexisting disorders (type 2 diabetes mellitus, ischemic heart disease, arterial hypertension) and group 2 (control group) that included patients with NAFLD receiving only baseline therapy. Body composition analysis with evaluation of visceral fat percentage content using bioelectrical impedansometry (Omron BF508 52, Japan) was performed, internal obesity index and severity of visceral fat dysfunction were determined at baseline and after 24 weeks of treatment. Carbohydrate metabolism state was controlled according to following parameters: fasting glucose serum level, basal insulin level, and Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance HOMA-IR. Total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein, and high-density lipoprotein levels were evaluated for lipids metabolism status evaluation.

**Results.** In patients with NAFLD severe internal obesity and severe visceral fat dysfunction worsening in proportion to obesity degree increase were observed. It was shown that use of 1000 mg taurin per day for 24 weeks in treatment of patients with NAFLD results in significant decrease of internal obesity degree according to bioimpedansometry, internal obesity index, and decrease of visceral fat dysfunction.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, internal obesity, visceral fat dysfunction, taurin.

**For citation:** Statsenko M.E., Turkina S.V., Gorbacheva E.E. et al. Influence of taurin at the degree of internal obesity and severity of visceral fat dysfunction in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 128–133. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190666

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) включает в себя определенный спектр заболеваний, которые варьируются от простого стеатоза до стеатогепатита, прогрессирующего фиброза и цирроза. Во многих развитых странах НАЖБП в настоящее время является наиболее распространенным хроническим заболеванием печени [1] и тесно связана с ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями [2]. Кроме того, как ожидается, НАЖБП станет еще более серьезной проблемой обще-

ственного здравоохранения из-за растущей распространенности ожирения и старения [3–6]. Обращает на себя внимание рост числа детей и подростков с НАЖБП. Оценка распространенности НАЖБП среди учеников младших классов средней школы в Японии выявила, что около 4% из них имеют ультразвуковые признаки заболевания, а у одного из учеников были ожирение, диабет, дислипидемия и неалкогольный стеатогепатит с легким фиброзом [7]. Исследование более 250 тыс. датских детей показало,

**Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с НАЖБП, включенных в исследование**  
**Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with NAFLD included in the study**

Параметры	1-я группа, основная	2-я группа, контрольная
Число больных, человек	60	30
Возраст, лет	58,5±5,1	60,3±3,3
Мужчины, абс. число (%)	23 (37,3)	11 (36,6)
Женщины, абс. число (%)	37 (61,7)	19 (63,3)
Избыточная масса тела, п (%)	12 (20)	8 (26,7)
Ожирение 1-й степени, п (%)	35 (58,3)	16 (53,3)
Ожирение 2-й степени, п (%)	8 (13,3)	4 (13,3)
Ожирение 3-й степени, п (%)	5 (8,4)	2 (6,7)
Курение, п (%)	16 (26,7)	7 (23,3)
Пациенты с АГ/без АГ в анамнезе (%)	56 (93,3)/4 (6,7)	29 (96,6)/1 (3,4)
Пациенты с ПИКС/без ПИКС в анамнезе (%)	10 (16,7)/50 (83,3)	6 (20)/24 (80)
Пациенты с СД/без СД в анамнезе (%)	24 (40)/36 (60)	13 (43,3)/17 (56,7)
Анамнез СД, годы	6,7±2,9	6,4±2,3

Примечание. ПИКС – постинфарктный кардиосклероз.

что высокий индекс массы тела (ИМТ) в детском возрасте повышает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы в зрелом возрасте [8]. Особого внимания заслуживают результаты исследования когорты Framingham Heart Study, которое изучало несколько поколений со стеатозом печени, установленным с помощью компьютерной томографии. Исследование показало, что наличие НАЖБП у родителей повышает риск развития неалкогольного заболевания печени у потомства [9].

Не вызывает сомнений, что НАЖБП тесно ассоциирована с наличием висцерального ожирения с последующим развитием таких метаболических нарушений, как инсулинорезистентность, СД 2-го типа, дислипидемия, а также артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз и системное микровоспаление. Недавний метаанализ, в котором приняли участие более 8,5 млн человек из 22 стран, показал, что более 80% пациентов с неалкогольным стеатогепатитом имели избыточную массу тела или ожирение, у 72% выявлена дислипидемия, у 44% имел место СД 2-го типа [10].

Понимание патогенетических механизмов формирования неалкогольного стеатоза и стеатогепатита играет важную роль для надлежащих терапевтических вмешательств. Не вызывает сомнений, что развитие заболевания имеет сложный патогенез и получило название «теория множественных ударов» [11]. При этом одним из важных патогенетических механизмов, участвующих в формировании дисфункции висцерального жира (ДВЖ), прогрессирования НАЖБП, является дефицит таурина [12]. Таурин – серосодержащая незаменимая аминокислота, которая широко распространена в организме и обладает многими физиологическими функциями. Она играет роль в осморегуляции, обладает антиоксидантной, противовоспалительной, нейропротекторной активностью, оказывает важное влияние на метаболизм жиров. Таурин также участвует в цитопротекции и поддержании гомеостаза клеток, вовлеченных в острый и хронический воспалительный и окислительный стресс [13–17]. Нормальный уровень таурина необходим практически для всех важных биологических процессов. Отмечены его важная роль в метаболизме жировой ткани с позиции формирования ожирения [18, 19] и участие в ингибировании адипогенеза белой (но не коричневой) жировой ткани при ожирении [20]. В печени таурин играет важную роль в метаболизме желчи, модулируя уровни холестерина (ХС) в крови [21], и образует конъюгаты с желчными кислотами (главным образом, холевой и дезоксихолевой) с образованием желчной соли таурохолата – главной соли желчи, которая составляет основной

путь выведения ХС из плазмы [21, 22]. Таурин также активирует ХС-7 $\alpha$ -гидроксилазу, ограничивающую скорость фермента, участвующего в синтезе желчной кислоты из ХС [23]. Показаны важная роль таурина в регуляции гемодинамических показателей портального кровотока и его способность снижать портальное давление (прием 6 г таурина у пациентов с циррозом и портальной гипертензией в рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом пилотном исследовании способствовал снижению градиента печеночного венозного давления более чем на 20% по сравнению с исходными данными, в то время как ни один пациент не ответил на прием плацебо) [24]. Отмечено положительное влияние приема таурина на течение минимальной энцефалопатии у 46% пациентов с циррозом печени [25]. Ранее в проведенных нами исследованиях продемонстрированы антифибротический потенциал таурина у пациентов с НАЖБП [26], возможности таурина в органопротекции при сочетанном поражении печени [27, 28], его эндотелиотропные свойства [29].

**Цель исследования** – оценка влияния 24-недельной терапии таурином на уровень висцерального ожирения и выраженность ДВЖ у пациентов с НАЖБП.

### Материалы и методы

В исследовании приняли участие 90 больных с НАЖБП, диагностированной по данным оценки ультразвукового исследования печени (на аппарате Siemens Sonoline G50, Германия, с доплеровским датчиком с оценкой эхогенности печеночной паренхимы, сосудистого рисунка, степени затухания эхосигнала) [30]. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Методом простой рандомизации пациенты были распределены на 2 группы: 1-я (основная) – пациенты с НАЖБП, которые принимали таурин (Дибикор, ООО «ПИК-ФАРМА», Россия) в суточной дозе 1000 мг (2-кратный прием по 500 мг/сут) дополнительно к базисной терапии сопутствующих заболеваний (СД 2-го типа, ишемическая болезнь сердца, АГ); 2-я (контрольная) – пациенты с НАЖБП, которые принимали только препараты базисной терапии сопутствующих заболеваний: АГ, ишемической болезни сердца, СД 2-го типа. Средние дозы базисных препаратов, применяемых для лечения, статистически достоверно не различались между группами. Обе группы не имели достоверных различий по возрасту, половому составу, тяжести СД 2-го типа, перенесенного инфаркта миокарда (см. табл. 1). В обследование каждого пациента вхо-

Показатель	Основная группа (n=60) таурин 1000 мг/сут		Δ, %	Контрольная группа (n=30)		Δ, %
	исходно	через 24 нед		исходно	через 24 нед	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,74±3,38	32,47±2,68	-3,76	32,5±1,3	33,32±1,2	2,52
ОБ/ОТ, у.е.	1,03±0,12	1,02±0,14	-0,97	1,02±0,13	1,03±0,11	0,97
ИВО, у.е.	5,11±1,8	4,5±1,7*#	-12%	4,7±1,9	4,78±1,5	1,7
Мягкая ДЖТ, %	0	0	0	16,7	20	19,8
Умеренная ДЖТ, %	6,7	20	66,5*#	23,3%	26,7	14,5
Тяжелая ДЖТ, %	93,3%	80%	-14,2*#	60%	53,3%	11,2
Висцеральный жир, %	18,83±2,03	18,06±2,99*	-4,09	18,72±2,08	18,42±1,95	-1,06
Нормальный уровень висцерального жира, %	0	0	0	0	0	0
Высокий уровень висцерального жира, %	1,67	6,7	5,03	6,7	6,7	0
Очень высокий уровень висцерального жира, %	98,33	93,3	-5,03	93,3	93,3	0

\*Достоверность различий внутри группы; #достоверность различий между группами.  
\*Significance of differences within group; #significance of differences between groups.

дили физикальное обследование, клиническое измерение артериального давления (АД) на обеих руках в положении пациента сидя по стандартной методике с использованием специальной манжеты у лиц с избыточной массой тела и ожирением, антропометрию с расчетом ИМТ (кг/м<sup>2</sup>) по формуле: ИМТ = масса тела (кг)/квадрат роста (м<sup>2</sup>). Масса тела считалась нормальной при значениях ИМТ не выше 24,9 кг/м<sup>2</sup> и не менее 19 кг/м<sup>2</sup>, избыточной – от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup>. Ожирение 1-й степени диагностировалось при ИМТ от 30 до 34,9 кг/м<sup>2</sup>, 2-й – от 35 до 39,9 кг/м<sup>2</sup>, 3-й – свыше 40 кг/м<sup>2</sup> (Всемирная организация здравоохранения, 1997).

Для исследования выраженности висцерального ожирения и ДВЖ использовался индекс висцерального ожирения – ИВО (Visceral Adiposity Index) [31]. Расчет ИВО: для мужчин:

$$\text{ИВО} = (\text{ОТ}/39,68 + 1,88 \times \text{ИМТ}) \times (\text{ТГ}/1,03) \times (1,31/\text{ЛПВП});$$

для женщин:

$$\text{ИВО} = (\text{ОТ}/36,58 + 1,89 \times \text{ИМТ}) \times (\text{ТГ}/0,81) \times (1,52/\text{ЛПВП}),$$

где ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, концентрация в крови; ОТ – окружность талии, ТГ – триглицериды, концентрация в крови. Повозрастные показатели ИВО, при превышении которых сердечно-сосудистый риск резко возрастает, соответствуют следующим значениям: моложе 30 лет – 2,52; 30–42 лет – 2,23; 42–52 года – 1,92; 52–66 лет – 1,93; старше 66 лет – 2,0 [31].

В данном исследовании проводился анализ состава тела с оценкой процентного содержания висцерального жира методом биоэлектрического импеданса (Omron BF508 52, Япония). У пациентов с ИМТ > 40 кг/м<sup>2</sup> в связи с некорректностью применения метод биоимпедансометрии не использовался.

Пациентам с НАЖБП производился расчет индекса фиброза печени – NFS (NAFLD fibrosis score) [32], индекса стеатоза печени – FLI (Fatty Liver Index) [33]. Состояние углеводного обмена контролировали по уровню глюкозы крови натощак (исследовали унифицированным calorиметрическим глюкозооксидационным методом с помощью наборов фирмы Lachema, Чехия), определяли базальный инсулин с помощью иммуноферментного анализа в сыворотке крови (DRG INSULIN ELISA EIA 2935 U. S.) Рассчитывался индекс инсулинорезистентности – индекс HOMA-IR (Homeostasis Model of Assessment-Insulin Resistance). Для исследования состояния липидного обмена крови определяли уровни общего ХС, ТГ, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), ЛПВП ферментативным методом с помощью наборов ASSEL (Италия) на биохимическом анализаторе Liasys (AMS, Италия). Для оценки маркеров повреж-

дения печени изучали активность аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы, γ-глутамилтранспептидазы, уровни общего билирубина в сыворотке крови по общепринятым методикам на биохимическом анализаторе Liasys-2.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием функций Microsoft Excel 2010 и пакета статистических программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Нормальность распределений показателей оценивали по критерию Шапиро–Уилка. Данные представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее значение,  $SD$  – стандартное отклонение. Для оценки статистической значимости различий между показателями использовали критерий Вилкоксона, в случае дихотомических показателей статистическая значимость различий долей оценивалась с использованием точного метода Фишера. Для оценки статистики связей проводили корреляционный анализ по Спирмену. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Все пациенты, включенные в исследование, имели высокий показатель ИВО. В группе пациентов с НАЖБП ИВО составил 5,11±1,8 у.е., в группе контроля – 4,7±1,9 у.е., что можно расценивать как предиктор неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза. Установлено, что именно ИВО – показатель функции висцеральной жировой ткани и чувствительности к инсулину, а не ИМТ, его увеличение более 2 у.е. в любом возрасте в значительной степени связано с повышением кардиоваскулярного риска [34–36]. В результатах корреляционного анализа обращают на себя внимание следующие взаимосвязи, в которых ИВО (но не ИМТ) у пациентов с НАЖБП коррелирует с уровнем систолического ( $r=0,55$ ,  $p=0,004$ ) и диастолического артериального давления ( $r=0,46$ ,  $p=0,02$ ), что может быть связано с неблагоприятным влиянием висцерального жира на жесткость сосудистой стенки [37]. Отмечено, что именно повышение ИВО является предиктором формирования АГ у пациентов с повышенным нормальным давлением [38].

Оценка показателя дисфункции жировой ткани (ДЖТ) определила, что в основной группе больных преобладали пациенты с тяжелой ДВЖ (93,3%), у 6,7% была умеренная ДВЖ. В группе пациентов с АГ 16,7% больных имели мягкую ДЖТ, 23,3% – умеренную, 60% – тяжелую. Известно, что ИВО является независимым фактором риска развития НАЖБП [39]. В нашем исследовании проведенный анализ показал достоверную зависимость между выраженностью

стеатоза печени по данным оценки индексов FLI и ИВО ( $r=0,65$ ,  $p=0,002$ ), причем наибольшая взаимосвязь отмечена при наличии тяжелой ДВЖ ( $r=0,84$ ,  $p=0,003$ ).

Наличие фиброза печени имеет решающее значение для прогностической оценки пациентов с НАЖБП, особенно у тех, у кого нет прогрессирующего заболевания. Поэтому нами проведен анализ взаимосвязи ИВО и выраженности фиброза печени по данным оценки NFS. Отмечено, что ИВО у пациентов с НАЖБП был связан со значительным фиброзом ( $r=0,84$ ,  $p=0,03$ ). Нами показано, что у пациентов с отсутствием значимого фиброза (F 0–1) ИВО составил  $1,99 \pm 1,68$  и был статистически значимо ниже, чем у пациентов с высоким индексом NFS, свидетельствующим о значимом фиброзе (F2–4) –  $4,04 \pm 1,64$  ( $p=0,02$ ). Приведенные здесь результаты нашего исследования согласуются с данными S. Petta и соавт. (2012 г.), которые отметили, что повышение ИВО является предиктором более значимого гистологически верифицированного фиброза печени у пациентов с НАЖБП [40]. В частности, показано, что распространенность значительного фиброза постепенно увеличивалась у пациентов с ИВО  $\leq 2,1$  и индексом НОМА  $\leq 3,4$  (26%) до пациентов с ИВО  $> 2,1$  и индексом НОМА  $> 3,4$  (83%).

В ходе 24-недельного лечения таурином отмечено статистически значимое снижение ИВО в основной группе пациентов до  $4,5 \pm 1,7$  ( $\Delta\% = -12\%$ ), тогда как в группе контроля среднее значение ИВО практически не изменилось ( $4,78 \pm 1,5$ ;  $p > 0,05$ ,  $\Delta\% = 1,7\%$ ); табл. 2. Разница между группами статистически значима. Кроме того, в основной группе нами выявлено достоверное снижение процента пациентов с тяжелой ДВЖ на 14,2% за счет увеличения числа пациентов с умеренной ДЖТ с 6,7 до 20% ( $\Delta\% = 66,5\%$ ). В контрольной группе пациентов отмечена недостоверная тенденция к росту процента больных с отсутствием или умеренной ДЖТ и закономерному снижению процента лиц с выраженной ДЖТ (см. табл. 2).

Через 24 нед выявлено статистически значимое снижение процента висцерального жира по данным биоимпедансометрии на 4,09% при сохранении относительно стабильным соотношения ОТ/окружность бедер – ОБ ( $\Delta\% = -0,97$ ). Также отмечен рост процента пациентов с высоким уровнем висцерального жира ( $\Delta\% = 5,03$ ) за счет уменьшения процента больных с очень высоким уровнем висцерального жира.

Выявленное нами в ходе 24-недельного лечения таурином пациентов с НАЖБП статистически значимое влияние на показатели висцерального ожирения может быть опосредовано несколькими патогенетически важными для пациентов с НАЖБП механизмами. Обсуждаются влияние таурина хлорамина (Тау-Cl), эндогенного продукта, выделяемого активированными нейтрофилами и макрофагами на дифференциацию адипоцитов, его иммуномодулирующая роль на воспалительную активность жировой ткани, подавление вызванного ожирением окислительного стресса и воспаления в адипоцитах за счет блокирования выработки провоспалительных цитокинов [41]. Тау-Cl считается физиологическим модулятором воспалительного ответа, что объясняется ингибированием активации ядерного фактора  $\kappa B$  [42]. Показано, что дозозависимое влияние Тау-Cl на дифференциацию адипоцитов сопровождалось подавлением транскрипционных факторов адипогенеза и маркерных генов адипоцитов, включая пролифераторактивированный рецептор пероксисомы PPAR- $\gamma$ , белка-1, связывающего стеролрегуляторный элемент (SREBP-1) [43]. Продемонстрирована возможность Тау-Cl в модуляции экспрессии адипокинов путем ингибирования сигнального преобразователя и активатора передачи транскрипции (STAT) 3 в интерлейкин-1-индуцированных адипоцитах человека. Известно, что адипонектин вырабатывается преимущественно белой жировой тканью и играет ключевую роль в метаболическом гомеостазе, а низкие уровни адипонектина в плазме связаны с ожирением, диа-

бетом и метаболическим синдромом [44, 45]. Несколько исследований показало повышение уровня плазменного или сывороточного уровня адипонектина при лечении таурином [46], что объясняется наличием корреляционной взаимосвязи между уровнем таурина и адипонектина в сыворотке крови. В эксперименте продемонстрирована возможность стимуляции синтеза адипонектина печенью в условиях неалкогольного стеатогепатита при подкожном введении таурина [47]. У человека 8-недельный прием таурина (3 г в день) значительно повышал уровень таурина и адипонектина в плазме [48].

Таурин является необходимым компонентом для поддержания нормальной функции митохондрий [49], предотвращает митохондриально-зависимый апоптоз гепатоцитов [50], снижает выработку активных форм кислорода в митохондриях [51], осуществляет регуляцию внутриклеточного гомеостаза кальция [52].

Хорошо известен гиполипидемический эффект таурина, опосредованный стимуляцией катаболизма ХС в желчные кислоты. В эксперименте показано, что таурин уменьшает накопление в печени и выделение сложного эфира ХС [53], его ингибирующее влияние на секрецию аполипопротеина В, важнейшего структурного компонента ЛПНП и липопротеидов очень низкой плотности, а также ХС [54]. Таурин снижает уровень ТГ в плазме крови, накопление липидов в печени и повреждение печени, уменьшает активность воспаления в гепатоцитах, что сопровождается улучшением гистологической картины печени в модели неалкогольного стеатоза и стеатогепатита [55–57]. Таурин напрямую влияет на липидный обмен в белой жировой ткани, модулируя ее липолиз [58].

Как одна из самых распространенных аминокислот в центральной нервной системе, выполняя роль осморегуляции, нейропротекции и нейромодуляции [59], действуя как агонист на рецепторах, ингибирующих  $\gamma$ -аминомасляную кислоту и глицинергические нейротрансмиттерные системы [60], таурин обладает выраженным анорексигенным эффектом [61]. Показано, что дефицит таурина является одним из важных патогенетических механизмов возникновения и прогрессирования заболеваний. При СД уровень таурина в сыворотке крови снижается на 39% [62], ожирении – 41% [63], фиброзе печени F0 – 35%, F4 – 67% [64]. Более того, оценка выраженности дефицита таурина используется для ранней диагностики данных заболеваний [62–64], а коррекция этого дефицита – как один из методов профилактики и лечения данных заболеваний.

Представляется важным, что в проведенных нами ранее исследованиях показано, что прием препарата таурина – Дибикора в суточной дозе 1000 мг 16–24 нед пациентами с НАЖБП сопровождается снижением выраженности стеатоза и фиброза в печени [26]. В настоящем исследовании отмечено, что изменение этих показателей достоверно коррелирует со снижением выраженности и ДВЖ (для FLI  $r=0,75$ ,  $p<0,05$ ; для NFS  $r=0,40$ ,  $p<0,05$ ).

## Заключение

У пациентов с НАЖБП обнаружены выраженное висцеральное ожирение и тяжелая ДВЖ, усугубляющаяся по мере увеличения ожирения. Показано, что патогенетически оправданное 24-недельное применение 1000 мг таурина в сутки в лечении пациентов с НАЖБП способствует достоверному уменьшению выраженности висцерального ожирения по данным биоимпедансометрии, показателя ИВО, а также снижению ДВЖ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

## Литература/References

- Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol* 2018; 69: 896–904.
- Lonardo A, Bellentani S, Argo CK et al.; Non-alcoholic Fatty Liver Disease Study Group. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. *Dig Liver Dis* 2015; 477: 997–1006.
- Lonardo A, Sookoian S, Pirola CJ, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease. *Metabolism* 2015. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.1009.1017
- Bertolotti M, Lonardo A, Mussi C et al. Nonalcoholic fatty liver disease and aging: epidemiology to management. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14185–204.
- Wong RJ, Ahmed A. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease: Disparate associations among Asian populations. *World J Hepatol* 2014; 6: 263–73.
- Amarapurkar DN, Hashimoto E, Lesmana LA et al. How common is non-alcoholic fatty liver disease in the Asia? Pacific region and are there local differences? *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 788–93.
- Tsuruta G, Tanaka N, Hongo M et al. Nonalcoholic fatty liver disease in Japanese junior high school students: its prevalence and relationship to lifestyle habits. *J Gastroenterol* 2010; 45: 666–72.
- Berentzen TL, Gamborg M, Holst C et al. Body mass index in childhood and adult risk of primary liver cancer. *J Hepatol* 2014; 60: 325–30.
- Long MT, Gurary EB, Massaro JM et al. Parental non-alcoholic fatty liver disease increases risk of non-alcoholic fatty liver disease in offspring. *Liver Int* 2019; 3 (4): 740–7.
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73–84.
- Rodella P, Takase L, dos Santos L et al. The Effect of Taurine on Hepatic Disorders [Version 2]. *Curr Updates Hepatol Gastroenterol* 2017; 1: 1.2.
- Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 2016; 65: 1038–48.
- Kim SJ, Gupta RC, Lee HW. Taurine-diabetes interaction: from involvement to Protection. *Curr Diabetes Rev* 2007; 3: 165–75.
- Loureço R, Camilo ME. Taurine: a conditionally essential amino acid in humans? An overview in health and disease. *Nutr Hosp* 2002; 17: 262–70.
- Marcinkiewicz J, Kontny E. Taurine and inflammatory diseases. *Amino Acids* 2014; 46: 7–20.
- Ripps H, Shen W. Review: taurine: a “very essential” amino acid. *Mol Vis* 2012; 18: 2673–86.
- Huxtable RJ. Physiological actions of taurine. *Physiol Rev* 1992; 72: 101–63.
- Murakami S. Role of taurine in the pathogenesis of obesity. *Mol Nutr Food Res* 2015; 59 (7): 1353–63.
- Murakami S. The physiological and pathophysiological roles of taurine in adipose tissue in relation to obesity. *Life Sci* 2017; 186: 80–6.
- Kim KS, Jang MJ, Fang S et al. *Amino Acids* 2019; 51: 245.
- Murakami S, Kondo Y, Nagate T. Effects of long-term treatment with taurine in mice fed a high-fat diet: improvement of cholesterol metabolism and vascular lipid accumulation by taurine. *Adv Exp Med Biol* 2000; 483: 177–86.
- De la Puerta C, Arrieta FJ, Balsa JA et al. Taurine and glucose metabolism: a review. *Nutr Hosp* 2010; 25: 910–9.
- Murakami S, Yamagishi I, Asami Y et al. Hypolipidemic effect of taurine in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Pharmacology* 1996; 52: 303–13.
- Iwakiri Y. Pathophysiology of Portal Hypertension. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 281–91.
- Saito M, Hirano H, Yano Y et al. Serum level of taurine would be associated with the amelioration of minimal hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. *Hepatol Res* 2015; 46: 215–24.
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н. и др. Фармакотерапия неалкогольной жировой болезни печени: акцент на фиброз. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (8): 37–41. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.8.37-41. [Statsenko M.E., Turkina S.V., Shilina N.N. et al. Nonalcoholic fatty liver disease pharmacotherapy: accent on fibrosis. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (8): 37–41. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.8.37-41 (in Russian).]
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н. Поражение печени у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и сахарным диабетом типа 2 – коварный тандем: возможности дополнительной органопротективной терапии. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (5): 103–9. [Statsenko M.E., Turkina S.V., Shilina N.N. Liver damage in patients with ischemic chronic heart and type 2 diabetes – a treacherous tandem: possible additional organoprotective therapy. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (5): 103–9 (in Russian).]
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Горбачева Е.Е., Ермоленко А.А. Патогенетические возможности таурина в лечении диабетических микро- и макрососудистых осложнений. *Рус. мед. журн. Мед. обозрение* 2018; 2 (5): 10–6. [Statsenko M.E., Turkina S.V., Gorbacheva E.E., Ermolenko A.A. Patogeneticheskie vozmozhnosti taurina v lechenii diabeticheskikh mikro- i makrososudistykh oslozheneniy. *Rus. med. zhurn. Med. obozrenie* 2018; 2 (5): 10–6 (in Russian).]

29. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н., Винникова А.А. Эндотелиотропные свойства таурина у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2016; 15 (2): 38–44. [Statsenko M.E., Turkina S.V., Shilina N.N., Vinnikova A.A. Endoteliotropnye svoivstva taurina u bol'nykh khronicheskoi serdечноi nedostatochnosti i sakharnym diabetom 2 tipa. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2016; 15 (2): 38–44 (in Russian).]
30. Yilmaz Ergün. The diagnostic role of ultrasonography in liver steatosis. Turk J Gastroenterol 1999; 2: 96–100.
31. Amato MC, Giordano C, Galia M et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. Diabetes Care 2010; 33: 920–2.
32. Angulo P, Hui JM, Marchesini G et al. The NAFLD Fibrosis Score: A Noninvasive System That Identifies Liver Fibrosis in Patients with NAFLD. Hepatology 2007; 45 (4): 846–54.
33. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. BMC Gastroenterology 2006; 6: 33–8.
34. Amato MC et al. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. Lipids Health Dis 2011; 10 (183): 1–8.
35. Mohammadreza B et al. Prognostic significance of the complex "Visceral Adiposity Index" vs. simple anthropometric measures: Tehran lipid and glucose study. Cardiovasc Diabetol 2012; 11: 20.
36. Cardona-Alvarado MI, Lopez-Moreno G, Aguilar-Zavala H et al. Relationship of Visceral Adiposity Index with the Metabolic Phenotype and Cardiovascular Markers in Non-Diabetic Subjects. Health Sci J 2018; 12 (5): 588.
37. Yang F, Wang G, Wang Z et al. Visceral Adiposity Index May Be a Surrogate Marker for the Assessment of the Effects of Obesity on Arterial Stiffness. PLoS ONE 2014; 9 (8): e104365.
38. Zhang Z, Shi D, Zhang Q et al. Visceral adiposity index (VAI), a powerful predictor of incident hypertension in prehypertensives. Intern Emerg Med 2018; 13: 509–15.
39. Chaonan Xu, Zhimin Ma, Yunfeng Wang et al. Visceral adiposity index as a predictor of NAFLD: A prospective study with 4-year follow-up. Liver International 2018; 38 (12): 2294–300.
40. Petta S, Amato MC, Di Marco V et al. Visceral adiposity index is associated with significant fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35: 238–47.
41. Schuller-Levis GB., Park E. Taurine and its chloramine: modulators of immunity. Neurochem Res 2004; 29: 117–26.
42. Kanayama A, Inoue J, Sugita-Konishi Y et al. Oxidation of IκB at methionine 45 is one cause of taurine chloramine-induced inhibition of NF-κB activation. J Biol Chem 2002; 277: 24049–56.
43. Kim KS, Ji HI, Chung H et al. Taurine chloramine modulates the expression of adipokines through inhibition of the STAT-3 signaling pathway in differentiated human adipocytes. Amino Acids 2013; 45: 1415–22.
44. Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y et al. Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome. Clin Sci 2006; 110: 267–78.
45. Stefan N, Stumvoll M. Adiponectin – its role in metabolism and beyond. Horm Metab Res 2002; 34: 469–74.
46. You JS, Zhao X, Kim SH et al. Positive correlation between serum taurine and adiponectin levels in high-fat diet-induced obesity rats. Adv. Exp Med Biol 2013; 776: 105–11.
47. Chen SW, Chen YX, Sh J et al. The restorative effect of taurine on experimental nonalcoholic steatohepatitis. Dig Dis Sci 2006; 51: 2225–34.
48. Rosa FT, Freitas EC, Deminice R et al. Oxidative stress and inflammation in obesity after taurine supplementation: a double-blind, placebo-controlled study. Eur J Nutr 2014; 53: 823–30.
49. Schaffer SW, Jong CJ, Ito T, Azuma J. Role of taurine in the pathologies of MELAS and MERRF. Amino Acids 2014; 46: 47–56.
50. Das J, Ghosh J, Manna P, Sil PC. Protective role of taurine against arsenic-induced mitochondria-dependent hepatic apoptosis via the inhibition of PKC-JNK pathway. PLoS One 2010; 5: e12602.
51. Chang L, Xu JX, Zha J et al. Taurine antagonized oxidative stress injury induced by homocysteine in rat vascular smooth muscle cells. Acta Pharmacol Sin 2004; 25: 341–6.
52. El Idrissi A. Taurine increases mitochondrial buffering of calcium: role in neuroprotection. Amino Acids 2008; 34: 321–8.
53. Yamamoto K, Yoshitama A, Sakono M et al. Dietary taurine decreases hepatic secretion of cholesterol ester in rats fed a high-cholesterol diet. Pharmacology 2000; 60: 27–33.
54. Yanagita T, Han SY, Hu Y et al. Taurine reduces the secretion of apolipoprotein B100 and lipids in HepG2 cells. Lipids Health Dis 2008; 7: 38–42.
55. Chen SW, Chen YX, Shi J et al. The restorative effect of taurine on experimental nonalcoholic steatohepatitis. Dig Dis Sci 2006; 5: 2225–34.
56. Chang YY, Chou CH, Chiu CH et al. Preventive effects of taurine on development of hepatic steatosis induced by a high-fat/cholesterol dietary habit. J Agric Food Chem 2011; 59: 450–7.
57. Gentile CL, Nivala AM, Gonzales JC, Pfaffenbach KT. Experimental evidence for therapeutic potential of taurine in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2011; 301: 1710–22.
58. Pinã-Zentella G, dela Rosa-Cuevas G, Vázquez-Meza et al. Taurine in adipocytes prevents insulin-mediated H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> generation and activates Pka and lipolysis. Amino Acids 2012; 42: 1927–35.
59. Kumari N, Prentice H, Wu JY. Taurine and its neuroprotective role. Adv Exp Med Biol 2013; 775: 19–27.
60. Albrecht J, Schousboe A. Taurine interaction with neurotransmitter receptors in the CNS: an update. Neurochem Res 2005; 30: 1615–21.
61. Murakami T, Furuse M. The impact of taurine and beta-alanine-supplemented diets on behavioral and neurochemical parameters in mice: antidepressant versus anxiolytic-like effects. Amino Acids 2010; 39: 427–34.
62. Agouza IME, Saad AH, Mahfouz AA, Hamdy K. Serum Taurine Level in Relation to Ophthalmoscopic Examination as Early Marker for Diabetic Retinopathy. Clin Med Biochemistry 2017; 3: 124–9.
63. Flávia Troncon R, Freitas EC, Deminice R et al. Oxidative stress and inflammation in obesity after taurine supplementation: a double-blind, placebo-controlled study Eur J Nutr 2014; 53: 823–30.
64. Agouza IE, Fouad R, Ahmed R et al. Comparison between Fibroscan and Serum Taurine for Early Diagnosis of Liver Fibrosis in Egyptian Patients Infected with HCV. Clin Med Biochem 2017; 3: 127–36.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Стаценко Михаил Евгеньевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней педиатрического и стоматологического фак-тов ФГБОУ ВО ВолгГМУ. E-mail: mestatsenko@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>

**Туркина Светлана Владимировна** – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней педиатрического и стоматологического фак-тов ФГБОУ ВО ВолгГМУ. E-mail: turkinasv@rambler.ru

**Горбачева Елена Евгеньевна** – аспирант каф. внутренних болезней педиатрического и стоматологического фак-тов ФГБОУ ВО ВолгГМУ

**Ермоленко Анна Андреевна** – аспирант каф. внутренних болезней педиатрического и стоматологического фак-тов ФГБОУ ВО ВолгГМУ

**Косицова Марина Александровна** – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней педиатрического и стоматологического фак-тов ФГБОУ ВО ВолгГМУ. E-mail: marinalekandrovna@yandex.ru

**Mikhail E. Statsenko** – D. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University. E-mail: mestatsenko@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>

**Svetlana V. Turkina** – D. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University. E-mail: turkinasv@rambler.ru

**Elena E. Gorbacheva** – Graduate Student, Volgograd State Medical University

**Anna A. Ermolenko** – Graduate Student, Volgograd State Medical University

**Marina A. Kositsova** – Cand. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University. E-mail: marinalekandrovna@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.10.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2019

# Нарушения пуринового обмена: диагностика и терапия (клиническая лекция)

В.В. Борисов<sup>✉</sup>, Е.В. Ставровская

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>✉</sup>vvb56@yandex.ru

## Аннотация

В статье в виде клинической лекции представлены данные о значимости нарушений пуринового обмена в патогенезе ряда распространенных внутренних болезней и уратного нефролитиаза, их распространенности и значении в современной врачебной практике. На основе наиболее современных данных о патогенезе нарушений пуринового обмена обоснованы их диагностика и терапия ингибиторами ксантиноксидазы, особенности лечения аллопуринолом и преимущества наиболее современного препарата фебуксостат с позиций уролога отмечена тесная патогенетическая связь нарушений обмена пуринов с развитием уратного нефролитиаза, обоснованы диетотерапия и его лекарственное лечение, включая коррекцию гиперурикемии ингибиторами ксантиноксидазы.

**Ключевые слова:** пуриновый обмен, мочевая кислота, ингибиторы ксантиноксидазы, подагра, уратный нефролитиаз.

**Для цитирования:** Борисов В.В., Ставровская Е.В. Нарушения пуринового обмена: диагностика и терапия (клиническая лекция). Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 134–138. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190675

Lecture

## Purine metabolism disorders: diagnosis and treatment (clinical lecture)

Vladimir V. Borisov<sup>✉</sup>, Ekaterina V. Stavrovskaja

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>✉</sup>vvb56@yandex.ru

## Abstract

In a form of a clinical lecture the article presents data on significance of purine metabolism disorders in pathogenesis of some frequent internal diseases and uric acid nephrolithiasis, their incidence and meaning in modern medical practice. On the basis of most modern data on pathogenesis of purine metabolism disorders its diagnosis and treatment with xanthine oxidase inhibitors, aspects of allopurinol treatment and advantages of the most modern medication febuxostat are described. From urologist point of view a tight pathogenic association of purine metabolism disorders with development of uric acid nephrolithiasis, diet therapy and medical treatment are rationalized including hyperuricemia correction with xanthine oxidase inhibitors.

**Key words:** purine metabolism, uric acid, xanthine oxidase inhibitors, gout, uric acid nephrolithiasis.

**For citation:** Borisov V.V., Stavrovskaja E.V. Purine metabolism disorders: diagnosis and treatment (clinical lecture). Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 134–138. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190675

Фридрих Энгельс в своем произведении «Анти-Дюринг» писал: «Жизнь есть форма существования белковых тел, трансформация которых поддерживает их существование или приводит к их гибели». Если первую половину этого определения, как правило, цитируют повсеместно, вторую – как правило, забывают. Нарушения пуринового обмена, являющиеся основой возникновения и прогрессирования ряда заболеваний, появляются в результате нарушений метаболизма (трансформации) белков в организме. Один из самых известных американских химиков, дважды лауреат Нобелевской премии (1954, 1962 гг.) Лайнус Полинг (1901–1994 гг.) писал: «Здоровым организмом можно считать только тот, у которого все ферментные системы находятся в хорошо сбалансированном виде. Наступит время, когда врач будет лечить не язву, артрит или геморрой (что является лишь следствием), а первопричину – дефицит микроэлементов...». К нему можно лишь добавить недостаток витаминов, антиоксидантов и непосредственно связанные с ним нарушения деятельности ферментных систем, обеспечивающих процессы гомеостаза.

Распространенность нарушений обмена мочевой кислоты (МК) в популяции – гиперурикемия – регистрируется у 6–12% населения (во Франции – 17%), гиперурикозурия – у 19% [1]. Частота подагры четко не определена – 0,06–1,0% (не менее 1–4% взрослых мужчин), частота подагрического артрита колеблется от 5 до 50 на 1 тыс. мужчин. От подагры в России страдают около 1,5% населения. Принято считать эту болезнь чисто мужской, хотя данное утверждение не совсем справедливо. Действительно, мужчины болеют в 4 раза чаще женщин, но и они не защищены от этой болезни. За последние 20 лет число заболевших среди женщин удвоилось.

Гиперурикемия может быть ассоциирована с артериальной гипертензией (АГ), дислипидемией, сахарным диабе-

том 2-го типа, инсулинорезистентностью, ожирением, сердечно-сосудистыми заболеваниями [2–5].

Веками подагру воспринимали как аристократическую болезнь, вызванную злоупотреблением алкоголем и избыточно богатой диетой. Но ученые из Ноттингемского университета в Великобритании сделали предположение о том, что этот недуг может иметь наследственное происхождение. Подагра встречается значительно чаще у тех, в чьих семьях уже наблюдалось это заболевание. Так, если отец или мать болели подагрой, то у детей опасность стать жертвой этого недуга в два раза выше, а если от подагры страдает один из близнецов, то риск заболевания второго увеличивается в 8 раз.

Подагра – хроническое заболевание, связанное с нарушением обмена МК. Соли МК, как правило, повреждают почки и суставы. Это одно из самых распространенных суставных заболеваний у пожилых. Наши учителя говорили: если при ревматизме боль, будто суставы зажаты в тиски, то для определения интенсивности боли при подагре достаточно представить, что эти тиски зажимают еще на один оборот. Считается, что подагра – одна из первых болезней, описанных в медицине. В Европе ее называли «болезнью аристократов», в России – «отложением солей».

МК, конечный продукт пуринового обмена, находится в крови в виде мононатриевого урата, смешанный уратный пул в организме ~1000 мг (синтез de novo ~600 мг, поступление с пищей ~400 мг), уриколизис в кишечнике составляет 1/3 (200 мг/сут), а его экскреция с мочой (урикозурия) – 2/3 (400–600 мг/сут). В норме процессы образования и выведения МК между собой уравновешены. Нормальный уровень МК сыворотки крови составляет 2,5–6,5 мг/дл (в среднем 4,0 мг/дл): у мужчин – менее 420 мкмоль/л (менее 7 мг/дл), у женщин – менее 360 мкмоль/л (менее 6 мг/дл) – 1 мг/дл равен 59,48 мкмоль/л. Согласно рекомендации Европей-

ской антиревматической лиги по диагностике подагры (2006 г.) предполагается считать гиперурикемией уровень МК > 360 мкмоль (6 мг/дл) – концентрация, при которой ураты не растворяются в жидкостных структурах человеческого организма [6]. Гиперурикемию в популяции диагностируют при уровне МК сыворотки крови выше 416 мкмоль/л (7,0 мг/дл). Подагра, как болезненная разновидность артритов, плохо поддающаяся лечению, наблюдается у каждого 40-го россиянина, что составляет в целом по стране приблизительно от 0,4 до 3,2 млн человек. Как выяснили исследователи из Университета Дьюка в Северной Каролине, подагра увеличивает риск смерти от инфаркта миокарда или мозгового инсульта на 15%. Она связана и с повышенным риском заболеваний почек, сахарного диабета. Страдающие подагрой в 2 раза чаще умирали от сердечной недостаточности, что связывают с наличием хронического воспаления в организме.

На протяжении нескольких веков ученые полагали, что подагра вызывается именно неправильным питанием. Есть расхожее мнение: «подагра – это образ жизни». Если пациент злоупотребляет алкоголем, мясными деликатесами, мало спит, подвержен постоянным стрессам, это может спровоцировать начало болезни. Ведь именно в мясных продуктах, морепродуктах, алкоголе (особенно в пиве и в вине), в коже домашней птицы содержится много пуринов. Пурины – природные азотистые соединения, которые в организме превращаются в МК.

Однако неправильное питание не является единственной причиной подагры. К факторам риска относят наследственную предрасположенность, сахарный диабет, АГ, ожирение. Исследователи из Университета Отаго в Новой Зеландии (<https://www.medikforum.ru>) опровергли этот древний миф, доказав, что в большинстве случаев виновником этой болезни являются генетические аномалии. Они даже сделали смелый вывод о том, что эта болезненная разновидность артрита не имеет отношения к употребляемой пище – если человек в избытке регулярно употребляет слишком много пива, вина и красного мяса, то риск развития у него подагры вырастает всего на 1%. В большинстве случаев подагра развивается при наличии генетических особенностей организма. Такие выводы они сделали на основе изучения лабораторных данных 16 760 взрослых европейского происхождения, проживавших в США.

Ураты – соли МК, образующейся при расщеплении пуринов. Кроме того, что они синтезируются организмом в процессах метаболизма, содержатся во множестве продуктов питания, больше всего в печени, макрели и пиве. При гиперурикемии возникает угроза развития подагры. Исследователи полагают, что генетические особенности определяют 23% объема образующихся в организме уратов, а влияние питания относительно. Генетические расстройства обуславливают нарушения активности основных ферментов, ответственных за их обмен. Дефекты в их структуре и деятельности могут приводить к потере их чувствительности, к торможению их активности по типу обратной связи при накоплении пуриновых нуклеотидов. Оно, в свою очередь, ведет к избыточному синтезу и накоплению МК. Если это происходит преимущественно в соединительнотканых структурах, возникает первичная подагра – дефект ферментов, участвующих в синтезе МК и механизмах ее экскреции почками.

Другим возможным механизмом накопления МК в организме могут стать ферментные расстройства в почечных канальцах с неспособностью выделять ее избыток. Гиперурикемия, как паранеопластический процесс и как нежелательное следствие химиотерапии, кроме того, может возникать в результате массивной гибели опухолевых клеток с высвобождением нуклеиновых кислот и повышенным образованием пуринов. Осложнением некоторых заболеваний, последствием отравления лекарствами, свинцом является вторичная подагра. Жалобы больных начи-

наются в тот момент, когда концентрация МК в крови превышает все нормы, достигает критического уровня и ее кристаллы начинают оседать в полости сустава, в почках, образуя там своеобразное «депо», место накопления.

Нельзя забывать и о том, что при развитии болезни и наличии конкретного патогенетического фактора страдают именно та система и те органы, которые в меньшей степени обеспечены конгенитальным запасом прочности [7]. Так, токсическое воздействие МК на почечные клубочки способно их повреждать, а иммунное воспаление почечного интерстиция вокруг кристаллов моноурата натрия может стать причиной сморщивания почек, АГ и пролиферативных изменений почечного интерстиция, сморщивания почек с развитием хронической почечной недостаточности (подагрические почки). Вариант поражения и течение болезненного процесса при нарушениях пуринового обмена определяются генетическими особенностями организма.

Выделение избыточных количеств малорастворимой МК с мочой (гиперурикозурия) может лежать в основе образования уратных камней почек, их воспаления, вести не только к интерстициальному нефриту, но и пиелонефриту со всеми осложнениями. Избыток животного белка, употребляемый бесконтрольно и одномоментно, особенно в сочетании с алкоголем, может приводить к пуриновому кризу – генерализованной массивной обтурации почечных канальцев кристаллами МК и ее солями с развитием острой почечной недостаточности.

Транспортерами уратов являются белки – переносчики МК: URAT1 – органический анионный транспортер (SLC22A семьи) – находится в апикальной мембране проксимальных канальцев. У японцев с идиопатической гипоурикемией (в плазме Ас. Уг. менее 1 мг/дл) найдены мутации данного транспортера. Белки OAT1 (SLC22A8) и OAT3 (SLC22A8) способствуют выведению уратов с мочой. OAT4 (SLC22A11) участвует в процессах реабсорбции уратов, его активность зависит от мочегонных препаратов (в частности, от гидрохлоротиазида) [6, 8].

Лабораторными критериями нарушения обмена МК традиционно являются гиперурикемия – МК сыворотки крови более 300 мкмоль/л (6 мг/дл) – и гиперурикозурия – экскреция МК более 800 мг/сут (4,8 ммоль/сут). Если причины, лежащие в основе нарушения обмена МК, не ликвидируются, происходит ее дальнейшее избыточное накопление в организме до 5000–10 000 мг, затем и до 30 000 мг и более вместо нормального уровня, ориентировочно равного 1000 мг. Как мы отмечали, среди причин гиперурикемии не только увеличенный биосинтез МК, но и почечные механизмы (изменение реабсорбции, снижение секреции и потеря функционирующей почечной массы).

Генетически обусловленными ферментативными дефектами, приводящими к гиперпродукции пуринов, являются дефицит гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (синдром Леша–Нихена), повышение активности фосфорибозилпирофосфат-синтетазы, дефицит глюкозо-6-фосфатазы (гликогенез 1-го типа – синдром Гирке) и нарушения обмена аминокислот (цистинурия, синдром Менкеса – «болезнь кленового сиропа») и др. Частота нарушений пуринового обмена у лиц с отягощенным семейным анамнезом (119 молодых пробандов из 41 семьи) составляет 39,5%. Высокий риск развития уратной нефропатии (55,3%) имеют лица (чаще мужчины 5:1) с наследственным нарушением пуринового обмена, особенно по материнской и отцовской линиям одновременно [9].

Другие – в большей степени экзогенные – причины, вызывающие гиперурикемию и/или гиперурикозурию, – это социально-экономические факторы: отягощенный наследственный анамнез, профессиональные вредности (свинаец, кадмий), прием лекарственных препаратов, заболевания, сопровождающиеся нарушением обмена МК, а также особенности образа жизни, а именно – религиозные, семейные

традиции питания, изменение массы тела (в первую очередь ожирение), злоупотребление алкоголем (в том числе и пивом), регулярное употребление сладких безалкогольных напитков, избыточное увлечение посещением сауны или бани, частый неоправданный прием симптоматических лекарственных средств (мочегонные, анальгетики).

Причинами гиперурикемии при заболеваниях почек являются нарушение почечной элиминации МК при хронической почечной недостаточности, при поликистозной болезни почек, «анальгетическая» нефропатия как паранеопластическое проявление почечноклеточного рака, мочекаменная болезнь (МКБ). Причинами гиперурикемии могут быть не только онкологические, но и гематологические заболевания – полицитемия (болезнь Вакеза), в том числе вторичная (адаптационная) при легочной недостаточности, парапротеинемические гемобластозы (множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема; лимфомы и др.), злокачественные опухоли, хронические гемолитические анемии, пернициозная анемия и др.

Могут иметь значение псориаз (как результат ускоренного обновления эпидермальных клеток), саркоидоз, гипотиреоз, метаболический синдром (в том числе и обусловленный возрастным дефицитом андрогенов у мужчин), ожирение (абдоминальный и ягодично-бедренный типы), алкоголизм, а также АГ.

Лекарственно-индуцированная гиперурикемия может быть следствием приема тиазидных и петлевых диуретиков, низких доз ацетилсалициловой кислоты, нестероидных противовоспалительных препаратов (большие дозы могут вызывать анальгетическое поражение почек), цитостатиков, в том числе циклоспорина,  $\beta$ -адреноблокаторов, избытка витамина  $B_{12}$ , этамбутола и рифампицина, широко применяемых фтизиатрами, антикоагулянтов, а также результатом злоупотребления кофеином. При назначении тиазидных диуретиков в группы риска развития суставной подагры входят лица с абдоминальным ожирением, метаболическим синдромом, стойким снижением скорости клубочковой фильтрации вследствие хронической болезни почек, а также женщины в менопаузе и постменопаузе. Однако потребность в противоподагрической терапии снижается (примерно в 2 раза) при дозе гидрохлортиазида менее 25 мг/сут.

Повышенное образование МК может быть следствием и наследственных ферментных дефектов, и болезней, ведущих к гиперпродукции пуринов и повышению белкового катаболизма (алкоголизм, гипоксия, чрезмерные физические нагрузки), и, как мы только что указали, приема лекарственных средств. Снижение почечного клиренса уратов могут вызывать врожденные дефекты канальцевых функций, болезни, ведущие к снижению клиренса уратов (почечная недостаточность, гиперпаратиреоз, синдром Барттера, эклампсия, дегидратация, ацидоз и пр.), а также нерациональное питание и прием лекарств. Патологическими проявлениями повышенного пула МК являются суставной синдром (подагра), АГ, метаболический синдром, поражение почек («подагрические почки»), кристаллизация уратов в тканях, атопия («артритизм»), уратный нефролитиаз.

Общеизвестно, что подагра – хроническое заболевание, для которого характерны атаки острого артрита с кристаллами моноурата натрия в синовиальной жидкости, развитие подагрических узелков (тофусов) преимущественно в области суставов, повышение уровня МК в сыворотке крови и поражение почек. Частота подагрического артрита в зависимости от уровня МК в сыворотке крови здоровых составляет максимально 4,9% при 9,0 мг/дл (535 мкмоль/л), при 7,0–8,9 мг/дл – 0,5%, а при значениях ниже 7,0 мг/дл она всего 0,1%. При превышении уровня МК в сыворотке крови более 360 мкмоль/л отмечают рост частоты развития подагры 4-кратный у мужчин и 17-кратный – у женщин.

Патогномоничными для подагры являются два основных симптома: острые подагрические приступы (рецидивирую-

щие атаки острого артрита) и образование тофусов (депозитов кристаллов моноурата натрия) в тканях (подкожных, внутрикостных, почечных). Диагноз подагры достоверен при обнаружении кристаллов урата в суставной жидкости и при исключении инфекции. Подагра имеет свои эпидемиологические закономерности. Ей страдают преимущественно мужчины 40–50 лет (соотношение м/ж 7:1; 9:1). Женщины чаще заболевают в постменопаузальный период в связи с прекращением урикозурического действия эстрогенов. Интересно, что еще в IV в. до н.э. в своем труде «О вине и пьянстве» Сенека писал: «...подагрой часто заболевают и женщины, соперничающие с мужчинами в приверженности излишествам... женщины и полуночничают, и пьют столько же...». Сегодня в связи с увеличением продолжительности жизни, алкоголизацией и переяданием, гиподинамией отмечается значительное увеличение случаев заболевания подагрой, в том числе у женщин. Имеет значение и бесконтрольное применение диуретиков для лечения АГ, а у женщин – для снижения массы тела. У подростков и молодых людей подагра развивается крайне редко [10].

Патологические проявления расстройств обмена пуринов полиморфны. Существенное пагубное влияние на него может оказывать сопутствующий алкоголизм (80–90%). Поражение почек при подагре усугубляют АГ (70%), гиперлипидемия (60%), метаболический синдром (68%). Нарушения углеводного обмена (20%), кроме метаболического синдрома, бывают непосредственно обусловлены и дефицитом метаболизма пуринов. Выработку собственного инсулина  $\beta$ -клетками *pancreas* способен блокировать эндогенный аллоксан, образующийся при этом в организме. Развивающиеся диабетический гломерулосклероз, АГ, артериолосклероз ускоряют развитие и прогрессирование почечной недостаточности у больных подагрой.

Степень нарушений обмена пуринов характеризует прежде всего уровень МК и ее солей в сыворотке крови (гиперурикемия). Общепринято, что у жителей Европы содержание урата натрия в сыворотке крови в норме при 37°C составляет 2–6 мг%. При гиперурикемии в тканевой жидкости мягких тканей, особенно в суставах или вокруг них и в моче образуются отложения уратов (тофусы). Фагоцитоз скопленных кристаллов полиморфно-ядерными лейкоцитами в суставной щели могут вызывать острый подагрический артрит. Его переход в хронический приводит к деформации, постоянной мучительной суставной боли, ограничению подвижности и трофическим расстройствам.

Игольчатые кристаллы урата натрия обладают отрицательным двойным лучепреломлением в поляризационном микроскопе. При этом в синовиальной и суставной жидкостях бывают видны полиморфно-ядерные лейкоциты, содержащие желтые кристаллы с ориентацией длинной оси в направлении поляризованного света и окрашенные в голубой цвет при перпендикулярной ориентации. Кристаллы пирофосфата кальция, имеющие также двойное лучепреломление, могут быть обнаружены в синовиальной жидкости (псевдоподагра).

За последние годы в мире регистрируется неуклонный рост заболеваемости МКБ. Так, в Российской Федерации за период с 2002 по 2014 г. был отмечен прирост числа пациентов на +34,5%, с 629 453 до 846 570 человек. В среднем по РФ в 2014 г. число пациентов с МКБ на 100 тыс. населения составило 578,8, тогда как в 2002 г. оно равнялось 440,5 (+31,4%). Это относится и к больным с уратным нефролитиазом, развивающимся вследствие нарушений пуринового обмена. Они составляют около 18%. Значительное число и рост частоты МКБ ложатся тяжким бременем как на пациентов и их семьи, так и на государство в целом [11].

Нарушения пуринового обмена, кроме того, могут проявляться уратным нефролитиазом. Он относится к формам заболевания, при которых возможно медикаментозное растворение камней, эффективны меры профилакти-

ки и метафилактики камнеобразования. Поэтому урологи, нефрологи, терапевты, эндокринологи в лечении этих пациентов должны иметь своей целью не только избавление пациента от камня, но и рекомендовать наиболее эффективные методы лечения, снижающие частоту рецидивов при МКБ. Тем не менее метафилактика МКБ не всегда является эффективной, более того, не всегда удается диагностировать у пациента те или иные характерные литогенные нарушения метаболизма пуринов.

При экзогенно-алиментарных причинах гиперурикемии и гиперурикозурии одним из основных и неотъемлемых методов снижения риска камнеобразования является рациональное питание. Так, в рекомендациях Американской и Европейской ассоциаций урологов по ведению пациентов с МКБ указано, что специалист непременно должен учитывать особенности стереотипа питания каждого больного. В США давно отметили изменение качества и количества пищи, принимаемой больными МКБ, а также их вкусовых предпочтений. Взаимосвязь питания и МКБ была доказана давно, но объективных инструментов, которые оценивали бы эту взаимосвязь, до недавнего времени практически не было. В настоящее время с помощью исследования химического состава мочевого камня после его самостоятельного отхождения или удаления, а также биохимического исследования крови и мочи, уточнения стереотипа питания пациента можно предполагать возможные причины камнеобразования и путем их коррекции снижать вероятность его рецидива. Одним из наиболее эффективных и распространенных методов оценки стереотипа питания является опрос пациентов с помощью анкетирования.

Для изучения взаимосвязи стереотипа питания и МКБ сотрудниками Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина была разработана Анкета оценки стереотипа питания (АСП). Этот опросник находится в свободном доступе в сети Интернет на сайте [www.nethealth.ru](http://www.nethealth.ru) в разделе «Тестирования». Его основная часть содержит вопросы, касающиеся преимущественного употребления той или иной группы пищевых продуктов. Все продукты питания, наиболее часто реализуемые и употребляемые на территории нашей страны, объединены в подгруппы согласно их торговой классификации. По завершении анкетирования электронная система способна для каждого пациента рассчитать количество употребляемых в сутки питательных веществ. Нормы потребления каждого продукта рассчитаны на 1 кг массы тела больного и вычисляются автоматически при заполнении пациентом графы «масса тела». Полученные данные сравнивают со среднесуточной нормой их потребления для среднестатистического человека. При выявлении отклонений от нормы по одному или нескольким параметрам специалист может сделать вывод о необходимых изменениях в стереотипе питания больного, т.е. определить индивидуальные нормы потребления элементов питания для каждого. Таким образом, в зависимости от полученных данных появляется возможность не только оценить пищевые предпочтения человека, но и внести соответствующие коррективы с целью метафилактики нефролитиаза.

Электронная версия АСП помогает оценить особенности питания не только у больных МКБ, но и у лиц, страдающих другими заболеваниями. Заключение по результатам анкетирования позволяет подробно объяснить пациенту, употребление каких именно продуктов ему стоит ограничить, а каких, напротив, увеличить. С помощью АСП возможно и проведение контроля за соблюдением пациентом диетических рекомендаций [12].

В Германии подагра является одним из наиболее распространенных заболеваний из группы связанных с питанием. До 30% мужчин и до 6% женщин имеют повышенное содержание МК в крови, поэтому часть из них рано или поздно заболевают подагрой. У больных гиперурике-

мией и уратным нефролитиазом применяют диетотерапию, направленную на уменьшение употребления белка, продуктов, в избытке содержащих пурины и соли калия, обильное питье до 2,5 и даже 3 л/сут (при отсутствии противопоказаний со стороны сердечно-сосудистой системы). Количество потребляемой жидкости увеличивают на 30%, равномерно распределяя ее на дневное время суток. Рекомендуют ограничивать вплоть до исключения красное мясо, субпродукты, жирную рыбу, копчености, соленья, грибы, щавель, сельдерей, перец, бобовые, шоколад, исключить крепкие спиртные напитки, красное вино, пиво, крепкий чай и кофе. Количество соли уменьшают до 6–8 г в день. Желательно употреблять молоко и молочные продукты, фрукты и ягоды, овощи, вегетарианские супы, подсушенный хлеб, щелочные минеральные воды.

Нарушения пуринового обмена бывают обусловлены усилением синтеза МК – экзогенным (алиментарным) и эндогенным – как следствие нарушенного метаболизма. В основе клинических проявлений нарушений пуринового обмена лежат повышенный синтез, избыточное накопление и расстройство элиминации МК и ее солей в организме. Именно это требует обязательной коррекции уровня МК путем применения ингибиторов ксантиноксидазы. Во внутренней медицине, бесспорно, ведущее место занимает подагра. В лечении подагры еще с середины XX в. нашел широкое применение аллопуринол – химическое соединение, структурно подобное гипоксантину, являющееся эффективным ингибитором ксантиноксидазы. Его применение приводит к накоплению гипоксантина и ксантина, которые лучше растворимы в воде (почти в 10 раз) и выводятся легче, чем МК. Будучи структурным аналогом гипоксантина, он ингибирует ксантиноксидазу, превращающую гипоксантин в ксантин и ксантин в МК. Он, подобно гипоксантину, окисляется в гидроксипуринол, но при этом остается прочно связанным с активным центром фермента, вызывая его инактивацию. Кроме того, будучи псевдосубстратом, аллопуринол может превращаться в нуклеотид по «запасному» пути и вызывать торможение синтеза пуринов *de novo*. Именно это снижает уровень МК и ее солей в жидких средах организма и моче, что способствует растворению имеющихся уратных отложений, предотвращая их дальнейшее образование в тканях. Показаниями к назначению аллопуринола при условии выявления гиперурикемии являются лечение и профилактика подагры и гиперурикемии различного генеза (в том числе в сочетании с уратной нефропатией и уратным нефролитиазом), повышенное образование уратов вследствие ферментных нарушений и уратные и уратно-оксалатно-кальциевые почечные камни при наличии гиперурикозурии.

Несмотря на известную эффективность и широкие возможности дозирования, побочные явления при приеме аллопуринола, к сожалению, достаточно многочисленны. Его относительно низкие дозировки имеют сравнительно небольшую эффективность, а достаточно высокие дают выраженные нежелательные побочные эффекты. Со стороны центральной и периферической нервной системы это слабость, повышенная утомляемость, головная боль, головокружение, атаксия, сонливость, вплоть до депрессии, комы, парезов, парестезий, судорог, невропатии, нарушений зрения. Пищеварительная система реагирует диспепсией (тошнота, рвота, диарея), нарушениями функции печени (транзиторное повышение активности трансаминаз сыворотки крови), реже могут возникать гепатит, стоматит, стеаторея. Со стороны мочевой системы возможен интерстициальный нефрит.

Более современным и менее токсичным ингибитором ксантиноксидазы является фебуксостат (Аденурик) – лекарственное средство, также эффективно подавляющее образование МК. МК, как мы уже отмечали, конечный продукт метаболизма пуринов, образуется при трансформации гипоксантина – ксантина – МК. Ксантиноксидаза –

катализатор обоих этапов этой реакции. Фебуксостат является производным 2-арилтиазола, его значительное преимущество в том, что он уменьшает урикемию путем селективного подавления активности ксантинооксидазы, не только окисленной, но и восстановленной. Фебуксостат – мощный и, в отличие от аллопуринола, селективный непуриновый ингибитор ксантинооксидазы, его константа угнетения *in vitro* составляет менее 1 нМ. Он в значительной степени подавляет активность обеих форм ксантинооксидазы. Важно учитывать, что, эффективно уменьшая урикемию, в терапевтических концентрациях фебуксостат не влияет на активность других ферментов, участвующих в метаболизме пуринов или пиримидинов (гуаниндезаминаза, оротидин-монофосфат-декарбоксилаза, пуриноклеозидфосфориллаза). Наиболее частыми побочными реакциями этого препарата в клинических исследованиях и в процессе постмаркетингового надзора были проявления подагры, значительно реже – нарушения функции печени, диарея, тошнота, головная боль, сыпь и отеки. Со стороны почек и мочевых путей нечасто наблюдали почечную недостаточность, гематурию, поллакиурию, протеинурию, редко – тубулоинтерстициальный нефрит. Эти обстоятельства позволяют рекомендовать широкое применение фебуксостата у больных подагрой и при других заболеваниях, сопровождающихся гиперурикемией и другими расстройствами пуринового обмена.

Поскольку проявления гиперурикемии могут быть следствием и повышенной экскреции МК, бывает необходимо дополнительное назначение средств, способствующих усилению выведения уратов с мочой (урикозурические препараты). И, наконец, поскольку возможны нарушения кристаллизации МК в моче (уратный нефролитиаз), необходимо ощелачивание мочи путем назначения цитратов. Сегодня исследования биохимиков, физиологов и урологов позволили создать четкие предпосылки для понимания процесса литогенеза при уратном нефролитиазе. В водных растворах МК (протонированная форма урата) в 17 раз менее растворима, чем ее натриевая соль. Моча при pH=5 становится насыщенной уратами при концентрации 15 мг%. Поскольку pH мочи у здоровых в норме ниже pH МК (5,75), ураты в моче представлены в основном МК. Если pH мочи достигает 7, то в ней может раствориться 150–200 мг уратов на 100 мл. МК становится основной формой кристаллических уратов при pH мочи ниже 5,75. Такое значение pH характерно для дистальных почечных канальцев и собирательных трубочек. Если кристаллы этого конечного продукта катаболизма пуринов образуются в системе выведения мочи, т.е. в зоне, проксимальной от области закисления мочи, это будут кристаллы урата натрия; в самой же области закисления окажутся кристаллы МК. Поэтому большинство уратных камней, образующихся в мочевыводящих путях, состоят из малорастворимой кето-формы МК. Интенсивность их образования можно в значительной мере уменьшить, смещая pH мочи в щелочном направлении (при этом будут доминировать более растворимая форма – урат натрия и енольная форма МК). Коррекция урикемии ингибиторами ксантинооксидазы в сочетании с длительным приемом ощелачивающих средств, к которым относят цитраты, при pH мочи 6,2–6,8 может обеспечить переход МК в растворимую енольную форму и усиление об-

разования урата натрия, может обеспечить растворение уратных конкрементов.

В завершение этой клинической лекции авторы хотели бы подчеркнуть, что именно знания патогенеза нарушенного пуринового обмена и их постоянное совершенствование, создание новых лекарственных препаратов являются основой дальнейших успехов в терапии и профилактике целого ряда распространенных заболеваний.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

#### Литература/References

1. Мухин Н.А., Балкаров И.М., Лебедева М.В. и др. Уратная нефропатия – от «бессимптомной» гиперурикозурии до хронического гемодиализа. *Нефрология*. 1997; 3 (1): 7–10. [Mukhin N.A., Balkarov I.M., Lebedeva M.V. et al. Uratnaia nefropatiia – ot "bessimptomnoi" giperurikozurii do khronicheskogo gemodializa. *Nefrologiia*. 1997; 3 (1): 7–10 (in Russian).]
2. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Денисов И.С. и др. Частота метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой. Данные многоцентрового исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2012; 50 (6): 15–8. [Barskova V.G., Eliseev M.S., Denisov I.S. et al. Chastota metaboličeskogo sindroma i soputstvuiushchikh zabolevanii u bol'nykh podagroi. *Dannye mnogotsentrovogo issledovaniia. Nauchno-praktičeskaja revmatologija*. 2012; 50 (6): 15–8 (in Russian).]
3. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В. Мочевая кислота – независимый предиктор сердечно-сосудистых событий. Урикозурический потенциал лозартана. *Клин. фармакология и терапия*. 2011; 20 (3). [Kobalava Zh.D., Tolkacheva V.V. Mochevaia kislota – nezavisimyi prediktor serdečno-sosudistykh sobytii. *Urikozuricheskie potentsial lozartana. Klin. farmakologija i terapiia*. 2011; 20 (3) (in Russian).]
4. Кобалава Ж.Д. Мочевая кислота – маркер и/или новый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Клин. фармакология и терапия*. 2002; 3: 9–12. [Kobalava Zh.D. Mochevaia kislota – marker i/ili novyi faktor riska serdečno-sosudistykh oslozhenii. *Klin. farmakologija i terapiia*. 2002; 3: 9–12 (in Russian).]
5. Fang J, Alderman MN. Serum uric acid and cardiovascular mortality: the NHANES I epidemiological follow-up study, 1971–1992. *National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA* 2000; 283: 2404–10.
6. Барскова В.Г. Рациональные подходы к диагностике подагры (по материалам рекомендаций Европейской антивреватической лиги). *Современная ревматология*. 2007; 1: 10–2. [Barskova V.G. Ratsional'nye podkhody k diagnostike podagry (po materialam rekomendatsii Evropejskoj antivreumaticheskoj ligi). *Sovremennaja revmatologija*. 2007; 1: 10–2 (in Russian).]
7. Борисов В.В. Нарушения пуринового обмена и их коррекция: взгляд уролога. Клиническая лекция. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (9): 129–133. [Borisov V.V. Violations of purine metabolism and their correction. *The urologist's point of view. Consilium Medicum*. 2017; 19 (9): 129–133 (in Russian).]
8. Kolz M, Jonson T, Teumer A et al. Meta-Analysis of 28141 Individuals Identifies Common Variants within Five New Loci That Influence Uric Acid Concentrations. *PLoS Genet* 2009; 5 (6): e1000504.
9. Лебедева М.В. Ранняя диагностика уратного поражения почек. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. М., 1998. [Lebedeva M.V. Ranniiaia diagnostika uratnogo porazhenia почек. *Avtoferat dis. ... kand. med. nauk. Moscow*, 1998 (in Russian).]
10. Насонова В.А., Барскова В.А. Подагра. В кн.: Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Руководство для врачей. Под ред. В.А.Насоновой, Е.Л.Насоновой. М.: Литтерра, 2007; с. 188–200. [Nasonova V.A., Barskova V.A. Gout. In: *Rational pharmacotherapy of rheumatic diseases. A guide for doctors*. Ed. V.A.Nasonova, E.L.Nasonova. Moscow: Litterra, 2007; p. 188–200 (in Russian).]
11. Шкодкин С.В., Батищев А.А., Невский А.А. Анализ эпидемиологии уратитиаза в Российской Федерации согласно данным официальной статистики за 1990–2014 годы. *Урологические ведомости*. 2016; спецвып.: 106–7. [Shkodkin S.V., Batishchev A.A., Nevskii A.A. Analiz epidemiologii uratiitiaz v Rossiiskoi Federatsii soglesto dannym ofitsial'noi statistiki za 1990–2014 gody. *Urologicheskie vedomosti*. 2016; spets-vyp.: 106–7 (in Russian).]
12. Шадеркина В.А. Стереотипы питания у пациентов с мочекаменной болезнью: провести правильную оценку и дать рекомендации «Дайджест урологии». 2017; 5: 44–5. [Shaderkina V.A. Stereotipy pitaniia u patsientov s močekamennoi bolezn'iu: provesti pravil'nuu otsenku i dať rekomendatsii "Daidzhest urologii". 2017; 5: 44–5 (in Russian).]

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Борисов Владимир Викторович** – д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: vvb56@yandex.ru

**Ставровская Екатерина Викторовна** – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Vladimir V. Borisov** – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: vvb56@yandex.ru

**Ekaterina V. Stavrovskaja** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.08.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2019

# Инфекции мочевыводящих путей у больных нейрогенным мочевым пузырем

Е.С. Филиппова<sup>✉1,2</sup>, И.В. Баженов<sup>1,2</sup>, А.В. Зырянов<sup>1,2</sup>, И.В. Борзунов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

<sup>2</sup>ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия

✉filippova.cat@yandex.ru

## Аннотация

Диагностика, лечение и профилактика инфекций мочевыводящих путей (ИМП) у больных нейрогенным мочевым пузырем составляют одну из наиболее сложных задач антимикробной терапии в урологии. Отсутствуют четкие критерии симптоматической ИМП в данной группе больных, что приводит к необоснованному назначению антибиотиков и формированию резистентности микроорганизмов. Персистенция и рецидивирование инфекции связано как с широким использованием дренажей и формированием биопленок, так и с рядом других малоизученных механизмов: нарушениями уродинамики, гиперактивностью детрузора, пузырно-мочеточниковым рефлюксом, наличием остаточной мочи, изменением микробиома, снижением местного и общего иммунитета. Профилактика рецидивов ИМП при нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей – это в первую очередь вопрос грамотной коррекции уродинамических нарушений и рационального использования антибактериальных препаратов.

**Ключевые слова:** нейрогенный мочевой пузырь, нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей, инфекции мочевыводящих путей.

**Для цитирования:** Филиппова Е.С., Баженов И.В., Зырянов А.В., Борзунов И.В. Инфекции мочевыводящих путей у больных нейрогенным мочевым пузырем. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 139–144. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190676

## Review

# Urinary tract infections in patients with neurogenic bladder

Ekaterina S. Filippova<sup>✉1,2</sup>, Igor V. Bazhenov<sup>1,2</sup>, Aleksandr V. Zyrianov<sup>1,2</sup>, Igor V. Borzunov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

<sup>2</sup>Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1, Yekaterinburg, Russia

✉filippova.cat@yandex.ru

## Abstract

Diagnosis, treatment and prophylactic of urinary tract infections (UTI) in neurogenic bladder patients is one of the most difficult problems of antimicrobial therapy in urology. There are no clear definition of symptomatic UTI in this group, leading to unreasonable use of antibiotics and microbial resistance. Infection resistance and recurrence associated with extensive catheters use and with other little known factors such as urodynamic dysfunction, detrusor over activity, vesicoureteral reflux, post-void residual urine, changes in microbiome, decreasing in local and general immunity. The prophylaxis of UTI in neurogenic low urinary tract dysfunction is primarily a question of a proper correction of urodynamic dysfunction and rational use of antimicrobial drugs.

**Key words:** neurogenic bladder, neurogenic low urinary tract dysfunction, urinary tract infections.

**For citation:** Filippova E.S., Bazhenov I.V., Zyrianov A.V., Borzunov I.V. Urinary tract infections in patients with neurogenic bladder. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 139–144. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190676

Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей (НДНМП) может приводить к серьезным осложнениям, таким как почечная недостаточность, недержание мочи, автономная дисрефлексия, камнеобразование, инфекции мочевыводящих путей (ИМП), уросепсис и даже смерть пациента. Технологический прогресс и понимание патофизиологии нейрогенного мочевого пузыря (НМП) позволили внедрить в практику современные методы лечения и реабилитации и уменьшить количество осложнений и летальных исходов. Тем не менее ИМП у пациентов с НДНМП остаются серьезной проблемой, трудной для диагностики, лечения и профилактики.

Многие больные НМП имеют остаточную мочу, находятся на периодической самокатетеризации или используют постоянные дренажи, что неизбежно приводит к образованию биопленок и бактериальной колонизации мочевыводящих путей. Однако рецидивирование инфекции связано также с рядом других малоизученных патофизиологических, иммунологических, клеточных и воспалительных механизмов.

## Эпидемиология

Каждый пациент с нейрогенной дисфункцией мочевыводящих путей переносит в среднем 2,5 эпизода ИМП в год [1]. В ретроспективной когорте из 46 271 больного у 36,4% инфекция диагностирована в течение первого года от момента установления диагноза НДНМП [2].

Рецидивирование ИМП приводит к развитию и прогрессированию почечной недостаточности. Хроническая болезнь почек диагностируется в 8–24% случаев НДНМП [3].

У больных рассеянным склерозом (РС) ИМП могут являться триггерным фактором, запускающим обострение демиелинизирующего процесса. Пациенты с диагностированной бактериальной инфекцией плохо отвечают на гормональную терапию, пока к лечению не добавляется антибактериальный препарат [4]. В исследовании N. Rapp и соавт. из 100 больных с обострением РС 35% имели острую инфекцию, из которой более 1/3 приходилось на ИМП [4]. Частые рецидивы ИМП у больных РС ведут к прогрессии неврологических симптомов [5].

Уродинамические исследования, которым подвергаются больные НДНМП, являются фактором риска ИМП. В проспективном исследовании R. Böthig и соавт. показано, что ИМП после инвазивных уродинамических исследований развивается у 16% больных НДНМП и позвоночно-спинномозговой травмой (ПСМТ) в анамнезе [6], что значительно превышает аналогичный показатель в популяции больных с ненейрогенными расстройствами мочеиспускания [7, 8].

Наличие стерильного посева мочи уменьшает риск рецидива ИМП у больных НМП после комплексного уродинамического исследования до 8,6% [6].

Высокая частота рецидивов инфекции у больных НМП неизбежно ведет к частому использованию антибактериальной терапии (АБТ). В 60% случаев пациенты получают антибиотики широкого спектра действия, чаще всего (40%) фторхинолоны [9]. Как следствие, более чем в 50% случаев в посевах мочи больных НДНМП определяется мультирезистентная микрофлора [10].

Наиболее вероятными возбудителями ИМП у больных НМП являются представители семейства *Enterobacteriaceae*,

в частности в 50% случаев *Escherichia coli* и/или *Klebsiella* [10–12]. Однако частота ИМП, вызванной *E. coli* или *Klebsiella*, в популяции больных НДНМП ниже, чем у других пациентов с ИМП. Значительную роль играют представители госпитальной микрофлоры: *Pseudomonas* в 8,7–15% случаев, *Acinetobacter* – 6–15%, *Enterococcus* – 6–12% [11, 13].

Помимо нозокомиальной флоры ИМП у данной группы больных бывает обусловлена грибковой инфекцией, связанной с необоснованным назначением антибиотиков для профилактики рецидива. Процент кандидурии у пациентов с посттравматической болезнью спинного мозга, имеющих цистостому, достигает 17%, что в 10 раз больше, чем у тех, кто находится на периодической катетеризации [14, 15].

## Патогенез

Уропатогенные бактерии обладают способностью к адгезии, а часто и инвазии в апикальные клетки уротелия нижних и, частично, верхних мочевыводящих путей, что приводит к локальному воспалительному ответу [15]. ИМП у больных НМП считаются осложненными, так как НДНМП обуславливает ряд уродинамических, структурных, физиологических и иммунологических особенностей, отличающих данную категорию пациентов. При этом каждый больной имеет уникальное сочетание факторов риска, связанных с анамнестическими, социально-экономическими и физиологическими различиями [16].

Ишемия стенки мочевого пузыря (МП), обусловленная перерастяжением и повышенным внутрипузырным давлением, способствует развитию ИМП вследствие гипоперфузии и недостаточного поступления иммунных клеток и лекарственных препаратов [16].

В ряде исследований показано, что улучшение уродинамических параметров у пациентов с НДНМП сопровождается снижением частоты ИМП [17, 18].

Перерастяжение МП и застой мочи закономерно увеличивают риск ИМП, так как нормальное мочеиспускание является важнейшим механизмом, защищающим мочевыводящие пути от инфекции [19]. Нарушение опорожнения МП может быть вызвано гипотонией или атонией детрузора либо дискоординацией в работе детрузора и сфинктера МП, т.е. детрузорно-сфинктерной диссинергией (ДСД) [16]. В исследовании с участием пациентов после ПСМТ объем остаточной мочи менее 50 мл ассоциирован с частотой ИМП 5%, при объеме остаточной мочи более 250 мл ИМП имела место в 24% случаев [20].

Связанное с ДСД высокое давление в МП и проксимальном отделе мочеиспускательного канала ведет к дилатации шейки МП и задней уретры, что сопровождается турбулентным током и стазом мочи. Мочеиспускание перестает быть протективным механизмом, защищающим от инфекции [16].

Высокое внутрипузырное давление вследствие ДСД и/или гиперактивности детрузора обуславливает появление пузырно-мочеточникового рефлюкса, что в 23 раза увеличивает риск ИМП [13, 16].

Изменение микробиома влажной среды часто присутствует у нейроурологических больных ввиду особенностей гигиены и образа жизни. В исследованиях разных авторов отмечена корреляция между микрофлорой уретры и промежности и возбудителем ИМП у больных НМП [21, 22]. У 74% пациентов с ПСМТ в посевах мочи на фоне ИМП и посевах из уретры или промежности высеваются одни и те же микроорганизмы [23].

Вторичное поражение гликозаминогликанового слоя уротелия на фоне хронического воспаления и инфекции нарушает естественные защитные механизмы слизистой МП [16, 19, 24].

Секрция иммуноглобулина (Ig)А уротелием у больных НДНМП также нарушена. Иммуногистохимическое исследование

биоптатов слизистой МП у пациентов без нейрогенных расстройств демонстрирует высокую плотность рецепторов IgA в 100% образцов, в то время как при НДНМП только менее 50% биоптатов имеют высокую или среднюю плотность sIgA [25].

Зонтичные клетки уротелия, играющие важную роль в защите от ИМП, у больных нейрогенной дисфункцией МП утрачивают способность к элиминации возбудителей инфекции [16, 26, 27].

В экспериментальных моделях на крысах продемонстрировано, что при НДНМП, в частности на фоне ПСМТ, имеет место нарушение иммунного ответа на инфекцию [28, 29]. В отличие от контрольной группы у крыс с травмой спинного мозга через 24 ч после инфицирования мочевыводящих путей наблюдалось снижение секреции цитокинов и хемокинов, ответственных за миграцию лейкоцитов и воспалительный ответ [29]. АБТ привела к излечению в основной и контрольной группах, однако у крыс с травмой позвоночника воспаление протекало дольше, что было связано с повышенной продукцией провоспалительных медиаторов и сниженной – противовоспалительных. Результаты исследования костного мозга пациентов с квадриплегией и параплегией подтверждают угнетение клеточного иммунитета независимо от давности травмы. Однако механизмы снижения иммунного ответа у спинальных пациентов на сегодняшний день изучены недостаточно [30].

Общепризнано, что использование медицинских приспособлений является одним из ведущих факторов риска ИМП у больных НМП. Катетеры обеспечивают непосредственное проникновение возбудителей в МП, минуя естественные защитные механизмы. Вследствие контаминации кожи вокруг наружного отверстия уретры бактерии кишечной группы мигрируют в МП.

Введение катетера в уретру сопровождается массивной адгезией микроорганизмов, что способствует формированию биопленок [31]. Проникновение бактерий в МП осуществляется как по наружной, так и по внутренней поверхности катетера. Если в мешок-мочеприемник добавить бактериальную культуру, эти бактерии будут впоследствии обнаружены в МП [32–34]. Биопленки также формируются на всех поверхностях катетера, обеспечивая микроорганизмам надежную защиту от антимикробных агентов [31].

## Диагностика

Вопрос о том, что считать симптоматической ИМП у нейроурологических больных, остается дискуссионным, в литературе встречаются различные и часто противоречивые определения. Диагностика ИМП у пациентов с функциональными нарушениями мочеиспускания затруднена в связи с разнообразием симптомов, широким использованием катетеризации, постоянной или периодической, а также других средств реабилитации, таких как уропрезервативы или адсорбирующее белье. Клиническая граница между бессимптомной и симптоматической бактериурией имеет принципиальное значение, так как это определяет показания к назначению АБТ.

Удобными для использования в нейроурологической практике являются рекомендации Американского общества инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America – IDSA) по диагностике катетер-ассоциированных ИМП. Согласно этим рекомендациям микробиологическое исследование мочи следует проводить только при наличии клинических проявлений ИМП. Забор мочи для исследования производится в соответствии с используемым методом опорожнения МП. У пациентов с постоянным катетером необходимо выполнить его замену перед началом АБТ. Образец мочи для исследования нужно собрать сразу после установки нового катетера. Нельзя производить

сбор мочи для исследования из мешка-мочеприемника. ИМП диагностируется у пациентов с клиническими симптомами при наличии бактериурии более  $10^3$  КОЕ/мл ИМП в образцах мочи, собранной с помощью одноразового катетера или при самостоятельном мочеиспускании (средняя порция), из постоянного уретрального или надлобкового катетера, а также из урорезерватива при условии, что они заменены не более чем 48 ч назад. Асимптоматической бактериурией считается результат, равный или превышающий  $10^3$  КОЕ/мл, при отсутствии клинических проявлений ИМП [35].

При этом наличие лейкоцитурii не является диагностическим критерием ИМП у больных НМП [35, 36]. Однако в литературе встречаются также данные о том, что лейкоцитурii более 100 клеток/мл следует расценивать как ИМП [37].

Клинические проявления инфекции у больных НДНМП могут быть стертыми или нетипичными. Так, к симптомам ИМП у пациентов с НМП вследствие ПСМТ относятся: недомогание, апатия, лихорадка, усиление проявлений гиперактивности детрузора, таких как urgentные позывы или подтекание мочи, мутная зловонная моча, боль в спине или внизу живота, дизурия, автономная дисрефлексия [38].

Диагностический алгоритм у больных НМП и рецидивирующей ИМП помимо лабораторных тестов должен включать в себя: ультразвуковое исследование мочевыводящих путей, уродинамическое исследование, а иногда и уретроцистоскопию для выявления осложнений и факторов риска [39].

## Лечение

Терапия острого эпизода ИМП осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению осложненной ИМП.

Если на момент развития ИМП пациент имеет постоянный уретральный или надлобковый катетер, дренаж подлежит замене. При этом через новый катетер до начала АБТ необходимо произвести забор мочи для микробиологического исследования.

Выбор препарата для АБТ осуществляется с учетом результатов свежего и предыдущих посевов мочи, а также клинической формы ИМП, которая может протекать в форме уретрита, цистита, простатита, пиелонефрита или уросепсиса [1].

Желательно использовать антибиотики узкого спектра действия, подобранные в соответствии с данными микробиологического исследования, минимальным курсом, обеспечивающим клинический результат [1]. IDSA рекомендует 7-дневный курс АБТ. У пациентов с выраженной инфекцией или замедленным ответом на антибиотик терапия должна быть продолжена до 10–14 дней. В нескольких исследованиях показано преимущество 10- и 14-дневных курсов АБТ у больных НМП над 3- и 5-дневными [40, 41].

Эмпирическая АБТ должна проводиться с учетом сведений о локальной резистентности возбудителей ИМП.

Препаратами выбора являются фторхинолоны [35]. Если есть подозрение на тяжелую инфекцию, вызванную метициллинрезистентным *Staphylococcus aureus*, что часто встречается у госпитализированных и подвергавшихся инвазивным процедурам больных НДНМП, целесообразным является назначение ванкомицина. У амбулаторных больных нетяжелой ИМП, вызванной метициллинрезистентными возбудителями, может быть использован триметоприм-сульфаметоксазол перорально [42–44].

В случаях, когда ИМП не сопровождается системными проявлениями, например повышением температуры, оптимальным является использование нитрофурантоина, так как он не влияет на кишечную и влагалищную микрофлору.

При инфекциях, вызванных *Pseudomonas* и *Proteus*, препараты нитрофуранового ряда должны назначаться с

осторожностью, так как уровень резистентности к этой группе очень высок.

Антибиотики семейства хинолонов обладают высокой биодоступностью, активны в отношении нозокомиальной микрофлоры и уменьшают образование биопленок, поэтому являются хорошей опцией для больных НДНМП [1]. Однако при их назначении необходимо учитывать сведения о локальной резистентности микроорганизмов.

Фосфомицин, открытый в 1969 г., зарекомендовал себя как сильнейший уроселективный антибиотик. Он обладает бактерицидным действием – ингибирует образование пептидогликана клеточной стенки бактерий [45]. Фосфомицин демонстрирует высокую активность в отношении биопленок как в монотерапии [46], так и в сочетании с аминогликозидами и фторхинолонами [47, 48]. При пероральном приеме фосфомицин используется в разовой дозе 3 г [45]. Терапевтическая концентрация в моче сохраняется в течение 1–3 сут после приема [45]. Однократная дозировка показала клиническую эффективность, сопоставимую со стандартным 7–10-дневным курсом АБТ [45]. Спектр действия покрывает как типичные для ИМП грамотрицательные микроорганизмы, так и метициллинрезистентные (MRSA) и несущие  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра (ESBL). К сожалению, *Pseudomonas* и *Acinetobacter* обычно резистентны к фосфомицину [49]. Препарат имеет прекрасный профиль безопасности и хорошо переносится, разрешен к применению у беременных женщин, не требуется коррекция дозы у пациентов с печеночной или почечной недостаточностью [45]. В лечении осложненной ИМП фосфомицин назначается по схеме: 3 г 1 раз в 10 дней в течение 3 мес. В США и Канаде используется также схема: 3 дозировки по 3 г с интервалом 2–3 дня [45].

Учитывая хороший спектр антибактериальной активности и низкий уровень резистентности микроорганизмов к фосфомицину, его следует рассматривать как препарат 2-й линии в терапии ИМП у больных НМП.

Лечение бессимптомной бактериурии у пациентов НДНМП приводит к формированию бактериальной резистентности и увеличению количества рецидивов ИМП [1, 35, 46]. Исключение составляют беременные женщины и пациенты, которым планируется выполнение инвазивных урологических процедур или оперативных вмешательств [35].

## Профилактика

### Выбор метода опорожнения МП

«Золотым стандартом» среди способов опорожнения МП у пациентов с НДНМП является периодическая (интермиттирующая) катетеризация (ИК), которая ассоциирована с наименьшим количеством осложнений и эпизодов ИМП по сравнению с другими методиками [1, 35]. Проспективное исследование, сравнивающее частоту ИМП у пациентов с ПСМТ в зависимости от варианта отведения мочи, показало, что чаще всего инфекция рецидивирует у больных с постоянным уретральным катетером (2,72), реже – при ИК (0,41) и у больных с цистостомой (0,34) [13]. Интересен тот факт, что в популяции ненейрогенных пациентов аналогичные исследования не обнаружили различий в частоте ИМП или бессимптомной бактериурии в зависимости от метода отведения мочи [50]. Несмотря на то что, по данным ряда авторов, надлобковое дренирование МП демонстрирует хорошие результаты в отношении инфекционных осложнений, наличие цистостомы увеличивает риск камнеобразования, развития рака МП и, в случае если дренаж не пережимается, ведет к уменьшению емкости МП [51].

В исследовании L. Shen и соавт., включавшем 67 пациентов с НДНМП, наименьшая частота бактериурии отмечена в группе с самостоятельным мочеиспусканием, близкие результаты показала ИК. Значительно выше частота ИМП

была у больных, использующих рефлекторное мочеиспускание или прием Креде и имеющих постоянный уретральный катетер [52].

Стерильная периодическая катетеризация, предложенная L. Guttman и соавт. [53], существенно уменьшает риск ИМП и/или бактериурии [54, 55] по сравнению с чистой периодической катетеризацией, предложенной J. Lapidus и соавт. [56]. Асептическая периодическая катетеризация выступает в качестве альтернативы стерильной [57] и рекомендована Европейской ассоциацией урологов.

По данным крупного систематического обзора пациентов, использующие для катетеризации катетеры с гидрофильным или гелевым покрытием, имеют меньший риск ИМП [58].

Средняя частота катетеризации составляет 4–6 раз в день, а рекомендуемый диаметр катетера – 12–16 Ch. При асептической периодической катетеризации оптимальная частота 5 раз в сутки позволяет снизить риск ИМП [59]. В идеале объем МП при катетеризации не должен превышать 400–500 мл.

### Правильное использование катетеров

Использование закрытых дренажных систем является одним из важнейших принципов профилактики ИМП у пациентов с цистостомой или постоянным уретральным катетером. Многочисленные исследования подтверждают, что у пациентов, которым устанавливается катетер, предварительно соединенный с мочеприемником, значительно реже развивается бактериурия [32, 33, 35]. Трубки мочеприемника и сам мешок должны располагаться ниже уровня МП [32, 33]. Из соображений минимизации риска ИМП нельзя промывать цистостомический дренаж или постоянный уретральный катетер ни физиологическим раствором, ни растворами антисептиков [60–62]. Также не рекомендуется добавлять антисептики или антибиотики в мешок-мочеприемник [63–67].

### Замена катетеров

Катетеры, установленные через цистостому или трансуретрально, подлежат регулярной замене, чтобы уменьшить микробную инсеминацию и предотвратить камнеобразование. Биопленки, формируемые *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* и *Providencia spp.*, ведут к инкрустации катетеров гидроксиапатитными и струвитными камнями [68]. Рекомендации относительно сроков замены дренажей различны и варьируют от 2 нед до 6 мес ввиду отсутствия достаточной доказательной базы. В ряде исследований показано, что замена длительно стоящего катетера приводит к уменьшению выраженности бактериурии [35, 69, 70].

### Импрегнированные катетеры

Катетеры с антибактериальным покрытием или посеребрением не оправдали ожиданий в отношении предотвращения рецидивов ИМП. Кроме того, отмечены риски, связанные с формированием антибиотикорезистентности и токсичностью серебра при длительном использовании импрегнированных катетеров [71, 72].

### Медикаментозная профилактика

#### Антибактериальная профилактика

Метаанализ 15 рандомизированных клинических исследований не подтвердил целесообразность использования антибиотиков для предотвращения развития ИМП у больных НДНМП [73]. В 5 исследованиях отмечено развитие антибиотикорезистентности на фоне антибиотикопрофилактики, в 3 из 5 работ зафиксировано увеличение резистентности более чем в 2 раза. Не рекомендованы также антибиотикопрофилактика и промывание МП в момент замены катетера [35].

**Фитотерапия.** В работе M. Hess и соавт. продемонстрировано уменьшение эпизодов ИМП у больных НМП на фоне приема препарата клюквы в сравнении с плацебо [74]. Однако в исследованиях других авторов не доказана эффективность использования клюквы для предотвращения ИМП и бессимптомной бактериурии [35, 75].

Многие растительные препараты демонстрируют хорошие результаты в профилактике осложненной ИМП, однако их эффективность у больных НДНМП не оценивалась.

**D-манноза.** В недавнем исследовании группы больных РС отмечено, что применение D-маннозы безопасно и эффективно в профилактике ИМП [76].

**Иммуностимуляторы.** Эффективность пероральной иммуностимуляции лиофилизированным бактериальным лизатом 18 штаммов *E. coli* у пациентов после ПСМТ продемонстрирована в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [77].

**Методы биологической профилактики.** Перспективным направлением в профилактике ИМП у нейроурологических больных является колонизация мочевыводящих путей непатогенными штаммами *E. coli*. Использование данного метода приводит к снижению частоты ИМП до 0,5 в год, при этом для группы контроля показатель равнялся 1,68 [78].

Учитывая мультирезистентность возбудителей ИМП у больных НМП, перспективным направлением профилактики считается использование бактериофагов. In vitro они демонстрируют высокоспецифичную литическую активность в отношении бактерий, выделенных из мочи пациентов с ПСМТ [79].

### Опорожнение кишечника

Налаживание регулярного опорожнения кишечника, например с использованием трансанальных ирригационных систем, у больных НДНМП на 29% уменьшает частоту развития ИМП [80].

### Внутрипузырные инстилляции

Внутрипузырные инстилляции аминогликозидов, в частности гентамицина, у пациентов, находящихся на периодической самокатетеризации, позволяют уменьшить риск и частоту ИМП на 75%. При этом увеличения антимикробной резистентности микроорганизмов не происходит [81, 82].

### Ботулотоксин

Эндоскопические инъекции ботулотоксина снижают гиперактивность детрузора, что клинически проявляется в увеличении функциональной емкости МП, уменьшении или исчезновении недержания мочи и улучшении качества жизни больных [83]. В 2 проспективных нерандомизированных исследованиях продемонстрировано статистически значимое снижение частоты ИМП после введения в стенку МП 300 ЕД онаботулотоксина типа А пациентам с нейрогенной гиперактивностью детрузора [17, 18].

В обоих исследованиях всем пациентам выполнялось комплексное уродинамическое исследование, цистоуретрография, посев мочи на микрофлору, заполнение дневников мочеиспускания до и после введения ботулотоксина. Среднее число ИМП в течение полугода перед ботулинотерапией равнялось 1,39±1,36 и 1,75±1,87 в каждом исследовании, в течение 6 мес после инъекций ботулинотоксина количество ИМП снизилось до 0,78±0,96 и 0,20±0,41 соответственно. В обоих исследованиях разница оказалась статистически достоверной. Пациенты, у которых не было улучшения уродинамической картины в виде снижения детрузорной гиперактивности, имели более высокую частоту ИМП [17, 18].

Влияние ботулинотерапии на микробиом мочевыводящих путей у больных НДНМП требует дальнейшего изучения.

## Сакральная нейромодуляция

Использование сакральной нейромодуляции для лечения нейрогенной гиперактивности детрузора позволяет уменьшить частоту ИМП аналогично ботулинотерапии или использованию М-холиноблокаторов [84, 85].

## Заключение

Диагностика, лечение и профилактика ИМП у больных НМП остаются одной из наиболее сложных задач антимикробной терапии в урологии, что связано как с широким использованием дренажей, так и с рядом других механизмов: нарушениями уродинамики, гиперактивностью детрузора, пузырно-мочеточниковым рефлюксом, наличием остаточной мочи, изменением микробиома урогенитального тракта, снижением местного и общего иммунитета. Профилактика рецидивов ИМП при НДНМП – это в первую очередь вопрос грамотной коррекции уродинамических нарушений и рационального использования антибактериальных препаратов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература/References

- Siroky MB. Pathogenesis of bacteriuria and infection in the spinal cord injured patient. *Am J Med* 2002; 113: 67S–79S.
- Manack A, Motsko SP, Haag-Molkenteller C et al. Epidemiology and healthcare utilization of neurogenic bladder patients in a US claims database. *NeuroUrol Urodyn* 2011; 30: 395–401.
- Sung BM, Oh DJ, Choi MH, Choi HM. Chronic kidney disease in neurogenic bladder. *Nephrology (Carlton)* 2018; 23 (3): 231–6.
- Rapp NS, Gilroy J, Lerner AM. Role of bacterial infection in exacerbation of multiple sclerosis. *Am J Phys Med Rehabil* 1995; 74: 415–8.
- Metz LM, McGuinness SD, Harris C. Urinary tract infections may trigger relapse in multiple sclerosis. *Axone* 1998; 19: 67–70.
- Böthig R, Fiebag K, Thietje R et al. Morbidity of urinary tract infection after urodynamic examination of hospitalized SCI patients: the impact of bladder management. *Spinal Cord* 2013; 51: 70–3.
- Quek P, Tay LH. Morbidity and significant bacteriuria after urodynamic studies. *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33: 754–7.
- Allallah YZ, Rennie CD, Stone J et al. Urinary tract infection and patient satisfaction after flexible cystoscopy and urodynamic evaluation. *Urology* 2000; 56: 37–9.
- Evans CT, Rogers TJ, Chin A et al. Antibiotic prescribing trends in the emergency department for veterans with spinal cord injury and disorder 2002–2007. *J Spinal Cord Med* 2013; 36: 492–8.
- Togan T, Azap OK, Durukan E et al. The prevalence, etiologic agents and risk factors for urinary tract infection among spinal cord injury patients. *Jundishapur J Microbiol* 2014; 7: e8905.
- Yoon SB, Lee BS, Lee KD et al. Comparison of bacterial strains and antibiotic susceptibilities in urinary isolates of spinal cord injury patients from the community and hospital. *Spinal Cord* 2014; 52: 298–301.
- Martins CF, Bronzatto E, Neto JM et al. Urinary tract infection analysis in a spinal cord injured population undergoing rehabilitation – how to treat? *Spinal Cord* 2013; 51: 193–5.
- Esclarín De Ruz A, García Leoni E, Herruzo Cabrera R. Epidemiology and risk factors for urinary tract infection in patients with spinal cord injury. *J Urol* 2000; 164: 1285–9.
- Goetz LL, Howard M, Cipher D et al. Occurrence of candiduria in a population of chronically catheterized patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2010; 48: 51–4.
- Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M et al. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol* 2015; 13: 269–84.
- Vasudeva P, Madersbacher H. Factors implicated in pathogenesis of urinary tract infections in neurogenic bladders: some revered, few forgotten, others ignored. *NeuroUrol Urodyn* 2014; 33: 95–100.
- Gamé X, Castel-Lacanal E, Bentaleb Y et al. Botulinum toxin A detrusor injections in patients with neurogenic detrusor overactivity significantly decrease the incidence of symptomatic urinary tract infections. *Eur Urol* 2008; 53: 613–8.
- Jia C, Liao LM, Chen G et al. Detrusor botulinum toxin A injection significantly decreased urinary tract infection in patients with traumatic spinal cord injury. *Spinal Cord* 2013; 51: 487–90.
- Neal DE. Host defense mechanisms in urinary tract infections. *Urol Clin North Am* 1999; 26: 677–86.
- Merritt JL. Residual urine volume: correlate of urinary tract infection in patients with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1981; 62: 558–61.
- Taylor TA, Waites KB. A quantitative study of genital skin flora in male spinal cord-injured outpatients. *Am J Phys Med Rehabil* 1993; 72: 117–21.
- Waites KB, Canupp KC, DeVivo MJ. Microbiology of the urethra and perineum and its relationship to bacteriuria in community-residing men with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2004; 27: 448–52.
- Parsons CL, Greenspan C, Moore SW et al. Role of surface mucin in primary antibacterial defense of bladder. *Urology* 1977; 9: 48–52.
- Parsons CL, Shrom SH, Hanno PM et al. Bladder surface mucin. Examination of possible mechanisms for its antibacterial effect. *Invest Urol* 1978; 16: 196–200.
- Vaidyanathan S, McDicken IW, Soni BM et al. Secretory immunoglobulin A in the vesical urothelium of patients with neuropathic bladder – an immunohistochemical study. *Spinal Cord* 2000; 38: 378–81.
- Schlager TA, Grady R, Mills SE et al. Bladder epithelium is abnormal in patients with neurogenic bladder due to myelomeningocele. *Spinal Cord* 2004; 42: 163–8.
- Vaidyanathan S, McDicken IW, Ikin AJ et al. A study of cytokeratin 20 immunostaining in the urothelium of neuropathic bladder of patients with spinal cord injury. *BMC Urol* 2002; 2: 7.
- Balsara ZR, Ross SS, Dolber PC et al. Enhanced Susceptibility to Urinary Tract Infection in the Spinal Cord-Injured Host with Neurogenic Bladder. *Infect Immun* 2013; 81: 3018–26.
- Chaudhry R, Madden-Fuentes RJ, Ortiz TK et al. Inflammatory response to *Escherichia coli* urinary tract infection in the neurogenic bladder of the spinal cord injured host. *J Urol* 2014; 191: 1454–61.
- Iversen PO, Hjeltnes N, Holm B et al. Depressed immunity and impaired proliferation of hematopoietic progenitor cells in patients with complete spinal cord injury. *Blood* 2000; 96: 2081–3.
- Garibaldi RA, Burke JP, Dickman ML et al. Factors predisposing to bacteriuria during indwelling urethral catheterization. *N Engl J Med* 1974; 291: 215–9.
- Hartstein AI, Garber SB, Ward TT et al. Nosocomial urinary tract infection: a prospective evaluation of 108 catheterized patients. *Infect Control* 1981; 2: 380–6.
- Nickel JC, Grant SK, Costerton JW. Catheter-associated bacteriuria. An experimental study. *Urology* 1985; 26: 369–75.
- Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 625–63.
- Su RR, Palta M, Lim A, Wald ER. Pyuria as a Marker of Urinary Tract Infection in Neurogenic Bladder: Is It Reliable? *Pediatr Infect Dis J* 2019.
- Pannek J, Wöllner J. Management of urinary tract infections in patients with neurogenic bladder: challenges and solutions. *Res Rep Urol* 2017; 9: 121–7.
- Goetz LL, Cardenas DD, Kennelly M et al. International Spinal Cord Injury Urinary Tract Infection Basic Data Set. *Spinal Cord* 2013; 51: 700–4.
- Cameron AP, Rodriguez GM, Schomer KG. Systematic review of urological followup after spinal cord injury. *J Urol* 2012; 187: 391–7.
- Darouiche RO, Al Mohajer M, Siddiq DM et al. Short versus long course of antibiotics for catheter-associated urinary tract infections in patients with spinal cord injury: a randomized controlled non-inferiority trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2014; 95: 290–6.
- Dow G, Rao P, Harding G et al. A prospective, randomized trial of 3 or 14 days of ciprofloxacin treatment for acute urinary tract infection in patients with spinal cord injury. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 658–64.
- Memiköglü KO, Bayar B, Kurt O, Cokça F. In vitro sensitivity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to fusidic acid and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Mikrobiyol Bul* 2002; 36: 141–5.
- Grim SA, Rapp RP, Martin CA et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole as a viable treatment option for infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 253–64.
- Paul M, Bishara J, Yahav D et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus vancomycin for severe infections caused by methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: randomised controlled trial. *BMJ* 2015; 350: h2219.
- Kahan FM, Kahan JS, Cassidy PJ et al. The mechanism of action of fosfomycin (phosphonomycin). *Ann N Y Acad Sci* 1974; 235: 364–86.
- Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomycin. *Int J Infect Dis* 2011; 15: e732–9.
- Cai Y, Fan Y, Wang R et al. Synergistic effects of aminoglycosides and fosfomycin on *Pseudomonas aeruginosa* in vitro and biofilm infections in a rat model. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 563–6.
- Rodríguez-Martínez JM, Ballesta S, Pascual A. Activity and penetration of fosfomycin, ciprofloxacin, amoxicillin/clavulanic acid and co-trimoxazole in *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 366–8.
- Falagas ME, Kastoris AC, Karageorgopoulos DE et al. Fosfomycin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant non-fermenting Gram-negative bacilli: a systematic review of microbiological, animal and clinical studies. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34: 111–20.
- Mitsui T, Minami K, Morita H et al. Is suprapubic cystostomy an optimal urinary management in high quadriplegics? A comparative study of suprapubic cystostomy and clean intermittent catheterization. *Eur Urol* 2000; 38: 434–8.
- Sheriff MK, Foley S, McFarlane J et al. Long-term suprapubic catheterisation: clinical outcome and satisfaction survey. *Spinal Cord* 1998; 36: 171–6.
- Shen L, Zheng X, Zhang C et al. Influence of different urination methods on the urinary systems of patients with spinal cord injury. *J Int Med Res* 2012; 40: 1949–57.

53. Guttman L et al. The value of intermittent catheterisation in the early management of traumatic paraplegia and tetraplegia. *Paraplegia* 1966; 4: 63.
54. Wyndaele JJ. Intermittent catheterization: which is the optimal technique? *Spinal Cord* 2002; 40: 432.
55. Prieto-Fingerhut T et al. A study comparing sterile and nonsterile urethral catheterization in patients with spinal cord injury. *Rehabil Nurs* 1997; 22: 299.
56. Lapides, J et al. Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. *J Urol* 1972; 107: 458.
57. Kiddoo D et al. Randomized Crossover Trial of Single Use Hydrophilic Coated vs Multiple Use Polyvinylchloride Catheters for Intermittent Catheterization to Determine Incidence of Urinary Infection. *J Urol* 2015; 194: 174.
58. Birmingham SL, Hodgkinson S, Wright S et al. Pellowe Intermittent self catheterisation with hydrophilic, gel reservoir, and non-coated catheters: a systematic review and cost effectiveness analysis. *BMJ* 2013; 346: e8639.
59. Woodbury MG et al. Intermittent catheterization practices following spinal cord injury: a national survey. *Can J Urol* 2008; 15: 4065.
60. Warren JW, Platt R, Thomas RJ et al. Antibiotic irrigation and catheter-associated urinary-tract infections. *N Engl J Med* 1978; 299: 570–3.
61. Davies AJ, Desai HN, Turton S et al. Does instillation of chlorhexidine into the bladder of catheterized geriatric patients help reduce bacteriuria? *J Hosp Infect* 1987; 9: 72–5.
62. Dudley MN, Barriere SL. Antimicrobial irrigations in the prevention and treatment of catheter-related urinary tract infections. *Am J Hosp Pharm* 1981; 38: 59–65.
63. Reiche T, Lisby G, Jørgensen S et al. A prospective, controlled, randomized study of the effect of a slow-release silver device on the frequency of urinary tract infection in newly catheterized patients. *BJU Int* 2000; 85: 54–9.
64. Thompson RL, Haley CE, Searcy MA et al. Catheter-associated bacteriuria. Failure to reduce attack rates using periodic instillations of a disinfectant into urinary drainage systems. *JAMA* 1984; 251: 747–51.
65. Gillespie WA, Simpson RA, Jones JE et al. Does the addition of disinfectant to urine drainage bags prevent infection in catheterised patients? *Lancet* 1983; 1: 1037–9.
66. Sweet DE, Goodpasture HC, Holi K et al. Evaluation of H2O2 prophylaxis of bacteriuria in patients with long-term indwelling Foley catheters: a randomized controlled study. *Infect Control* 1985; 6: 263–6.
67. Classen DC, Larsen RA, Burke JP et al. Prevention of catheter-associated bacteriuria: clinical trial of methods to block three known pathways of infection. *Am J Infect Control* 1991; 19: 136–42.
68. Saint S, Chenoweth CE. Biofilms and catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 411–32.
69. Tenney JH, Warren JW. Bacteriuria in women with long-term catheters: paired comparison of indwelling and replacement catheters. *J Infect Dis* 1988; 157: 199–202.
70. Grahm D, Norman DC, White ML et al. Validity of urinary catheter specimen for diagnosis of urinary tract infection in the elderly. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1858–60.
71. Salameh A, Mohajer AI M, Darouiche RO. Prevention of urinary tract infections in patients with spinal cord injury. *CMAJ* 2015; 187: 807–11.
72. D'Hondt F, Everaert K. Urinary tract infections in patients with spinal cord injuries. *Curr Infect Dis Rep* 2011; 13: 544–51.
73. Morton SC, Shekelle PG, Adams JL et al. Antimicrobial prophylaxis for urinary tract infection in persons with spinal cord dysfunction. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83: 129–38.
74. Hess MJ, Hess PE, Sullivan MR et al. Evaluation of cranberry tablets for the prevention of urinary tract infections in spinal cord injured patients with neurogenic bladder. *Spinal Cord* 2008; 46: 622–6.
75. Opperman EA. Cranberry is not effective for the prevention or treatment of urinary tract infections in individuals with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2010; 48: 451–6.
76. Phé V, Pakzad M, Haslam C et al. Open label feasibility study evaluating d-mannose combined with home-based monitoring of suspected urinary tract infections in patients with multiple sclerosis. *Neurourol Urodyn*. Epub 2016 Nov 4.
77. Hachen HJ. Oral immunotherapy in paraplegic patients with chronic urinary tract infections: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Urol* 1990; 143 (4): 759–62.
78. Darouiche RO, Green BG, Donovan WH et al. Multicenter randomized controlled trial of bacterial interference for prevention of urinary tract infection in patients with neurogenic bladder. *Urology* 2011; 78: 341–6.
79. Sybesma W, Zbinden R, Chanishvili N et al. Bacteriophages as potential treatment for urinary tract infections. *Front Microbiol* 2016; 7: 465.
80. Emmanuel A, Kumar G, Christensen P et al. Long-term costeffectiveness of transanal irrigation in patients with neurogenic bowel dysfunction. *PLoS One* 2016; 11 (8): e0159394.
81. Cox L, He C, Bevins J et al. Gentamicin bladder instillations decrease symptomatic urinary tract infections in neurogenic bladder patients on intermittent catheterization. *Can Urol Assoc J* 2017; 11 (9): E350–E354.
82. Huen KH, Nik-Ahd F, Chen L et al. Neomycin-polymyxin or gentamicin bladder instillations decrease symptomatic urinary tract infections in neurogenic bladder patients on clean intermittent catheterization. *J Pediatr Urol* 2019; 15 (2): 178.e1–178.e7.
83. Cruz F, Nitti V. Chapter 5: Clinical data in neurogenic detrusor overactivity (NDO) and overactive bladder (OAB). *Neurourol Urodyn* 2014; 33 (Suppl. 3): S26–31.
84. Martens FM, den Hollander PP, Snoek GJ et al. Quality of life in complete spinal cord injury patients with a Brindley bladder stimulator compared to a matched control group. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 551–5.
85. Sievert KD, Amend B, Gakis G et al. Quality of life in complete spinal cord injury patients with a Brindley bladder stimulator compared to a matched control group. *Ann Neurol* 2010; 67: 74–84.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Филиппова Екатерина Сергеевна** – канд. мед. наук, доц. каф. урологии ФГБОУ ВО УГМУ, врач-уролог ГАУЗ СО СОКБ №1. E-mail: filippova.cat@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3065-3953>

**Баженов Игорь Владимирович** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. урологии ФГБОУ ВО УГМУ, засл. врач РФ, гл. внештат. уролог Минздрава Свердловской области, зав. 3-м урологическим отд-нием ГАУЗ СО СОКБ №1. E-mail: biv@okb1.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1745-700X>

**Зырянов Александр Владимирович** – д-р мед. наук, зав. каф. урологии ФГБОУ ВО УГМУ, рук. Свердловского областного урологического центра на базе ГАУЗ СО СОКБ №1. E-mail: zav1965@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8105-7233>

**Борзунов Игорь Викторович** – д-р мед. наук, проф. каф. урологии ФГБОУ ВО УГМУ. E-mail: ivborzunov@e1.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9827-8451>

**Ekaterina S. Filippova** – Cand. Sci. (Med.), Ural State Medical University, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1. E-mail: filippova.cat@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3065-3953>

**Igor V. Bazhenov** – D. Sci. (Med.), Prof., Ural State Medical University, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1. E-mail: biv@okb1.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1745-700X>

**Aleksandr V. Zyrianov** – D. Sci. (Med.), Ural State Medical University, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1. E-mail: zav1965@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8105-7233>

**Igor V. Borzunov** – D. Sci. (Med.), Prof., Ural State Medical University. E-mail: ivborzunov@e1.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9827-8451>

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2019







