



КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2019, том 28, номер 2. Издается 4 раза в год с 1992 г. Индекс 71305

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

С.В. МОИСЕЕВ *профессор*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Г.П. АРУТЮНОВ *профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва*

Дж. ВИДИМСКИ *зав. кафедрой кардиологии института усовершенствования врачей и фармацевтов, Прага*

И.И. ДЕДОВ *профессор, акад. РАН, директор эндокринологического центра, Москва*

А. ЗАНКЕТТИ *университет Милана, Италия*

В.Т. ИВАШКИН *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

А.Я. ИВЛЕВА *профессор, Москва*

Р.С. КАРПОВ *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой факультетской терапии СибГМУ, Томск*

Ж.Д. КОБАЛАВА *профессор, зав. кафедрой внутренних болезней Российского университета дружбы народов, Москва*

В.Г. КУКЕС *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой пропедевтики и клинической фармакологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

Р.Д. КУРБАНОВ *профессор, директор специализированного центра кардиологии, Ташкент*

Е.Л. НАСОНОВ *профессор, акад. РАН, НИИ ревматологии, зав. кафедрой ревматологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

Р.Г. ОГАНОВ *профессор, акад. РАН, центр профилактической медицины, Москва*

В.И. ПЕТРОВ *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии мед. академии, Волгоград*

С.В. СИДОРЕНКО *профессор, НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург*

Д.А. СЫЧЕВ *профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии РМАПО, Москва*

В.П. ФИСЕНКО *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой фармакологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

В.В. ФОМИН *профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой факультетской терапии №1 Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

Е.И. ЧАЗОВ *профессор, акад. РАН, научный руководитель НИИЦ кардиологии МЗ РФ, Москва*

А.Г. ЧУЧАЛИН *профессор, акад. РАН, НИИ пульмонологии, зав. кафедрой внутренних болезней РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва*

М.В. ШЕСТАКОВА *профессор, акад. РАН, директор института диабета, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

- 7 **Современные европейские рекомендации по артериальной гипертензии: обновленные позиции и нерешенные вопросы**

Ж.Д. Кобалава, Э.Л. Колесник, Е.А. Троицкая

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

- 19 **Критический анализ концепции о ведущей роли *Helicobacter pylori* инфекции в развитии гастродуоденальных заболеваний**

Я.С. Циммерман

- 28 **Концепция аутовоспаления в генезе подагры и гиперурикемии**

В.В. Рамеев, М.С. Елисеев, С.В. Моисеев

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 34 **Улучшение функции печени у больных с декомпенсированным циррозом печени после элиминации вируса гепатита С**

Е.А. Набатчикова, Д.Т. Абдурахманов, Т.П. Розина, Е.Л. Танашук, Е.Н. Никулкина, Н.В. Никифорова, А.В. Одинцов

- 39 **Исследование эффективности комплексной консервативной терапии при остеоартрозе голеностопного сустава в амбулаторной практике**

О.А. Каплунов, К.О. Каплунов, Е.Ю. Некрасов

- 44 **Факторы риска развития посттрансплантационного сахарного диабета у реципиентов почки**

С.С. Аллазова, М.С. Новикова, И.Н. Бобкова, Л.А. Боброва, О.Н. Котенко, Е.М. Шилов

- 49 **Особенности эволюции и прогностическое значение поражения сердца у больных системным AL-амилоидозом**

В.В. Рамеев, Л.В. Козловская, А.С. Рамеева, П.П. Тао, С.В. Моисеев

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИИ

- 57 **Общие принципы антимикробной терапии инфекционного эндокардита**
А.И. Данилов, С.Н. Козлов
- 61 **Лекарственно-индуцированная гипергликемия**
О.Д. Остроумова, Е.С. Акимова, А.И. Кочетков
- 70 **Кальций и витамин D в профилактике и лечении остеопороза**
П.И. Новиков, С.В. Моисеев

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

- 77 **Гипертрофия левого желудочка неясной этиологии**
С.В. Моисеев, Е.В. Привалова, В.В. Рамеев,
В.Ю. Каплунова, Е.А. Каровайкина, А.С. Рамеева,
А.С. Моисеев, П.П. Тао, Н.Р. Носова

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 84 **Пневмококковый менингит: современные аспекты диагностики и лечения**
А.А. Агаркова, М.В. Покровский, Л.В. Корокина, О.А. Землянский
- 93 **Современные представления о нейрофизиологических механизмах и клинических проявлениях статодинамических расстройств, возможностях их коррекции**
И.Н. Самарцев, С.А. Живолупов, Ю.С. Бутакова

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

- 99 **Обоснование применения алирокумаба при остром коронарном синдроме с клинико-экономической точки зрения**
С.В. Недогада, Е.В. Чумачек, А.С. Саласюк

e-mail: clinpharm@mtu-net.ru
www.clinpharm-journal.ru



КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2019, 1-4

- 1 Гастроэнтерология, гепатология
Антитромботические средства
Ревматология
- 2 Антимикробная химиотерапия
Дерматология
Проблемы эндокринологии
- 3 Кардиология
Ревматология
Проблемы урологии
- 4 Пульмонология
Нефрология
Неврология и психиатрия

ИНДЕКСЫ 71305 и 47217 каталога Роспечати

ИНФОРМАЦИЯ О ПОДПИСКЕ

На журнал можно подписаться в любом отделении связи. Индексы 71305 и 47217 (на год).

Желающие могут подписаться непосредственно в редакции. Для этого необходимо перечислить 400 руб.

ООО "ФАРМАПРЕСС". ИНН 7717030876, КПП 771701001. Расчетный счет 40702810300010188331 в АО ЮниКредит Банк, г. Москва, корр. счет 30101810300000000545, БИК 044525545

В графе назначение платежа указать: за подписку на журнал Клиническая фармакология и терапия и свой адрес.

Если Вы не получили выписанный журнал, просьба сообщить об этом в редакцию по электронной почте или по телефону (499) 248 53 33. Соответствующий номер будет Вам выслан. Ориентировочные сроки рассылки 4 номеров журнала - (1) март, (2) июнь, (3) август, (4) ноябрь.



CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPY

2019, VOL. 28, ISSUE 2

PERSPECTIVE

- 7 **Current European guidelines on arterial hypertension: new positions and unsolved issues**

Zh.D. Kobalava, E.L. Kolesnik, E.A. Troitskaya

POINT OF VIEW

- 19 **Critical analysis of the *Helicobacter pylori*-infection leading role in the development of gastroduodenal diseases**

Ya.S. Tsimmerman

- 28 **Autoinflammation in the pathogenesis of gout and hyperuricemia**

V.V. Rameev, M.S. Eliseev, S.V. Moiseev

ORIGINAL ARTICLES

- 34 **Improvement of liver function in patients with decompensated liver cirrhosis after hepatitis C virus elimination**

E.A. Nabatchikova, D.T. Abdurakhmanov,
T.P. Rozina, E.L. Tanashchuk, E.N. Nikulkina,
N.V. Nikiforova, A.V. Odintsov

- 39 **Efficacy of combination drug treatment in patients with osteoarthritis of ankle joint**

O.A. Kaplunov, K.O. Kaplunov,
E.Yu. Nekrasov

- 44 **Risk factors for development of new-onset diabetes after kidney transplantation**

S.S. Allazova, M.S. Novikova, I.N. Bobkova,
L.A. Bobrova, O.N. Kotenko, E.M. Shilov

- 49 **Evolution and prognostic significance of heart involvement in patients with systemic AL-amyloidosis**

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

LECTURES

- 57 **General principles of antimicrobial therapy for infective endocarditis**

A.I. Danilov, S.N. Kozlov

- 61 **Drug-induced hyperglycemia**

O.D. Ostroumova, E.S. Akimova, A.I. Kochetkov

- 70 **Role of calcium and vitamin D in prevention and treatment of osteoporosis**

P.I. Novikov, S.V. Moiseev

CASE REVIEW

- 77 **Unexplained left ventricular hypertrophy**

S.V. Moiseev, E.V. Privalova, V.V. Rameev,
V.Yu. Kaplunova, E.A. Karovaikina, A.S. Rameeva,
A.S. Moiseev, P.P. Tao, N.R. Nosova

REVIEW

- 84 **Diagnosis and current treatment of pneumococcal meningitis**

A.A. Agarkova, M.V. Pokrovskii, L.V. Korokina,
O.A. Zemlyansky

- 93 **Neurophysiological mechanisms, clinical features and treatment of statodynamic disorders**

I.N. Samartsev, S.A. Zhivolupov, Yu.S. Butakova

PHARMACOECONOMICS

- 99 **Pharmacoeconomic rationale for alirocumab administration in acute coronary syndrome**

S.V. Nedogoda, E.V. Chumachek, A.S. Salasyuk

e-mail: clinpharm@mtu-net.ru

www.clinpharm-journal.ru

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Современные европейские рекомендации по артериальной гипертензии: обновленные позиции и нерешенные вопросы

Ж.Д. Кобалава, Э.Л. Колесник, Е.А. Троицкая

Кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика Моисеева В.С. РУДН, Москва, Россия

Для корреспонденции: Э.Л. Колесник. Кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика Моисеева В.С., РУДН. Москва, 117292, ул. Вавилова, 61. eteri.kolesnik@gmail.com.

Несмотря на усилия врачей, направленные на контроль артериального давления (АД) и снижение сердечно-сосудистого риска, распространенность артериальной гипертензии (АГ) в мире продолжает расти, и по прогнозам к 2025 году число больных АГ достигнет 1,5 млрд. Это обуславливает необходимость разработки новых, более эффективных подходов к диагностике и лечению АГ. Целью данного обзора является детальный сравнительный анализ рекомендаций по ведению пациентов с АГ Европейского общества кардиологов и Европейского общества по АГ 2018 и 2013 гг. В статье представлен подробный разбор глав и разделов рекомендаций, которые касаются диагностики АГ, оценки сердечно-сосудистого риска, целевых диапазонов АД, выбора тактики лечения пациентов в зависимости от возраста и сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова. Артериальная гипертензия, рекомендации, артериальное давление, антигипертензивная терапия, сердечно-сосудистый риск.

Анонсирование новой версии рекомендаций Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ) стало главным событием 28-го конгресса по артериальной гипертензии (АГ) и сердечно-сосудистой профилактике в июне 2018 г. Официальное представление рекомендаций, публикация полного текста документа и его детальное обсуждение состоялись на Европейском конгрессе кардиологов в Мюнхене в августе 2018 г. Целью пересмотра и обновления существующего документа стала разработка практических рекомендаций, направленных на улучшение диагностики и лечения АГ, а также повышение частоты контроля артериального давления (АД) с использованием простых и эффективных стратегий лечения. Основа

нием для обновленных рекомендаций послужили опубликованные в 2013-2018 гг. результаты серий крупных исследований и сетевых мета-анализов [1–22]. Детальная проработка полученных данных позволила экспертам дать ответы на существовавшие вопросы относительно диагностики и лечения АГ.

В рекомендациях 2018 г., как и в предыдущей версии, были использованы те же классы и уровни доказанности (рис. 1) [23]. Почти две трети (64,4%) рекомендаций относятся к классу I. По сравнению с вариантом 2013 г. увеличилось количество рекомендаций класса IA (с 27 до 50). К III классу отнесены 9,7% рекомендации. В целом однозначная стратегия лечения определена по абсолютному большинству позиций (74,1%), хотя около четверти рекомендации отнесены к классу II и, соответственно, требуют дальнейших исследований.

Основные отличия рекомендаций 2018 г. от предыдущей версии

Рекомендации 2018 г. заметно отличаются по многим позициям от предыдущей версии (табл. 1).

По сравнению с рекомендациями 2013 г. классификация уровней АД и критерии определения АГ по результатам офисного и амбулаторного измерений АД не изменились. Как и в предыдущих версиях Европейских рекомендаций, эксперты предлагают выделять оптимальное (систолическое АД [САД] <120 мм рт. ст. и диастолическое АД [ДАД] <80 мм рт. ст.), нормальное (САД 120–129 мм рт. ст. и/или ДАД 80–84 мм рт. ст.), высокое нормальное (САД 130–139 мм рт. ст. и/или ДАД 85–89 мм рт. ст.) АД, три степени АГ и изолированную систолическую АГ (IC) [23,24]. Эта классификация применяется у пациентов любого возраста за исключением детей и подростков, у которых используют

Для цитирования: Кобалава Ж.Д., Колесник Э.Л., Троицкая Е.А. Современные европейские рекомендации по артериальной гипертензии: обновленные позиции и нерешенные вопросы. *Клин фармаколог* 2019;28(2):7–18. DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-7-18.

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

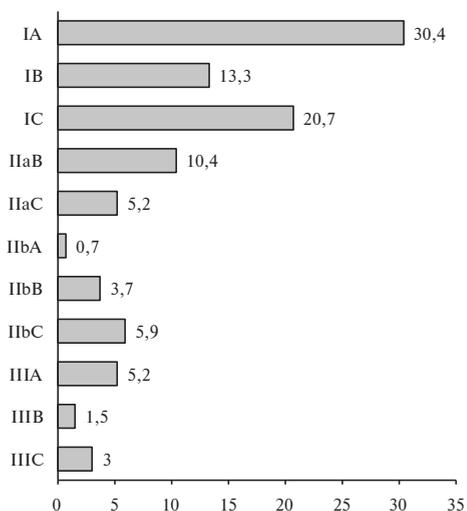


Рис. 1. Процентное соотношение рекомендаций по уровню и классу доказанности в рекомендациях по АГ 2018 г.

центильные значения АД [26].

Артериальная гипертония, как и прежде, диагностируется при уровне САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. при офисных измерениях, ≥ 130 и/или ≥ 80 мм рт. ст. за сутки, ≥ 135 и/или ≥ 85 мм рт. ст. за день, ≥ 120 и/или ≥ 70 мм рт. ст. за ночь при суточном мониторинговании АД (СМАД) и ≥ 135 и/или ≥ 85 мм рт. ст. при самоконтроле АД (СКАД).

Диагностика АГ может основываться не только на измерениях офисного АД, но и на результатах амбулаторных методов диагностики — СМАД или СКАД при их экономической и логистической целесообразности (IC). В новых рекомендациях детально отражены преимущества и недостатки обоих методов диагностики.

ТАБЛИЦА 1. Новые концепции рекомендаций 2018 г.

- *Измерение АД*
 - Более широкое использование СМАД и/или СКАД для измерения АД вне офиса, особенно СКАД, для диагностики АГ, выявления гипертонии “белого халата” и маскированной гипертонии, а также с целью контроля АД
- *Менее консервативное лечение АД у пациентов пожилого и старческого возраста*
 - Низкие пороговые значения АД и целевые показатели АД для пожилых пациентов с акцентом на биологический, а не паспортный возраст (важность “хрупкости”, потребности в уходе и переносимости лечения)
 - Отказ от лечения или его отмена не должны базироваться на возрасте при условии хорошей переносимости лечения.
- *Стратегия лечения фиксированной комбинацией нескольких антигипертензивных агентов в 1 таблетке для улучшения контроля АД*
 - Предпочтительное использование двухкомпонентной комбинированной терапии для первичного лечения большинства пациентов с АГ
 - При назначении лечения отдавать предпочтение фиксированной комбинации нескольких антигипертензивных агентов в одной таблетке для лечения АГ у большинства пациентов
 - Упрощенные алгоритмы лечения с предпочтительным применением ингибиторов АПФ или БРА в сочетании с АК и/или тиазидным или тиазидоподобным диуретиком в качестве основной стратегии лечения для большинства пациентов (β -адреноблокаторы при наличии конкретных показаний).
- *Новые целевые диапазоны АД у пациентов, получающих лечение*
 - Целевые диапазоны АД для пациентов, получающих лечение, для лучшего определения рекомендуемой мишени АД в зависимости от возраста пациента и конкретных сопутствующих заболеваний
 - Нижние границы безопасности при лечении АД
- *Выявление низкой приверженности к медикаментозному лечению*
 - Акцент на важности оценки приверженности к лечению как одной из основных причин плохого контроля АД.
- *Ключевая роль медсестер и фармацевтов в долгосрочном лечении АГ*
 - Подчеркивается важная роль медсестер и фармацевтов в обучении, поддержке и последующем лечении пациентов с АГ как часть общей стратегии улучшения контроля АД.

Примечание: АГ — артериальная гипертония; АД — артериальное давление; АК — антагонисты кальция; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; СКАД — самоконтроль АД; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент

Более широкое использование амбулаторных методов оценки АД позволяет выявить гипертонию “белого халата” и маскированную гипертонию, а также оценить эффективность назначенной антигипертензивной терапии и причины нежелательных лекарственных явлений (медикаментозной гипотонии) (IA).

Важность регулярной оценки уровня АД отражена в новом разделе, посвященном скринингу АГ. Все лица старше 18 лет должны знать уровень своего АД, а результаты измерений АД должны быть зарегистрированы в амбулаторной медицинской карте (IB). Частота повторного скрининга определяется значениями АД: у здоровых людей с оптимальным офисным АД его следует измерять не реже одного раза в 5 лет (IC), у людей с нормальным АД — 1 раз в 3 года (IC), с высоким нормальным АД — ежегодно (IC). У пациентов старше 50 лет эксперты рекомендуют проводить скрининговое обследование чаще в зависимости от выявленного уровня АД из-за постепенного повышения САД с возрастом (IIaC).

Изменения терминологии

В обновленных рекомендациях на смену привычного термина “поражение органов-мишеней” пришло словосочетание “поражение органов, обусловленное гипертонией” (ПООГ), которое по мнению экспертов точнее отражает структурные и/или функциональные изменения в органах (сердце, головном мозге, сетчатке глаз, почках и сосудах), вызванные наличием АГ. Впервые в рекомендациях 2018 г. выделены стадии гипертонической болезни (ГБ) с учетом степени повышения АД, сердечно-сосудистых факторов риска, ПООГ, ассоциированных клинических состояний (АКС) и коморбидной патологии, которые соответствуют существующей в России классификации ГБ.

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

ТАБЛИЦА 2. Факторы риска, поражение органов, обусловленное АГ, и ассоциированные клинические состояния

Рекомендации 2013 г.	Рекомендации 2018 г.
Факторы риска	
Мужской пол	
Возраст	
Курение	Курение в настоящее время и в прошлом
Общий холестерин сыворотки >4,9 ммоль/л <i>и/или</i>	Общий холестерин
ХС ЛВП <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин <i>и/или</i>	ХС ЛВП
ХС ЛНП >3,0 ммоль/л <i>и/или</i>	
Триглицериды >1,7 ммоль/л	
—	+ Мочевая кислота
Глюкоза плазмы натощак 5,6-6,9 ммоль/л (102-125 мг/дл)	—
Нарушение толерантности к глюкозе	—
Ожирение	+ Сахарный диабет
Абдоминальное ожирение (окружность талии ≥ 102 см у мужчин и ≥ 88 см у женщин)	Избыточная масса тела или ожирение
—	—
Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (<55 лет у мужчин, <65 лет у женщин)	
—	+ Семейный анамнез ранней АГ
	+ Ранняя менопауза
	+ Малоподвижный образ жизни
	+ Психосоциальные и социально-экономические факторы
	+ ЧСС (>80 в минуту в покое)
Поражение органов, обусловленное АГ	
Артериальная жесткость: пульсовое АД (у лиц пожилого и старческого возраста) ≥ 60 мм рт. ст.; скорость каротидно-фemorальной пульсовой волны >10 м/с	
ЭКГ-признаки ГЛЖ (индекс Соколова-Лаи бна >35 мм, RaVL ≥ 11 мм; индекс Корнелла >2440 мм · м)	
Эхокардиографические признаки ГЛЖ (индекс ММЛЖ >115 г/м ² у мужчин, >95 г/м ² у женщин)	Эхокардиографические признаки ГЛЖ (2013 г.) у лиц с нормальной массой тела
	+ ММЛЖ/рост ^{2,7} (>50 г/м ^{2,7} у мужчин, >47 г/м ^{2,7} у женщин) при ожирении
	Эхокардиографическое определение концентрической геометрии
ОТС >0,42	ОТС $\geq 0,43$
—	Конечный диастолический диаметр ЛЖ/рост >3,4 см/м у мужчин, >3,3 см/м у женщин
—	Объем ЛП/рост ² >18,5 мл/м ² у мужчин, >16,5 мл/м ² у женщин
	Лодыжечно-плечевой индекс <0,9
Альбуминурия (30-300 мг/сут) или повышение соотношения альбумин/креатинин (>30-300 мг/г; 3,4-34 мг/ммоль) в утренней моче	Умеренная ХБП с рСКФ 30-59 мл/мин/1,73 м ² или тяжелая ХБП с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м ²
Умеренная ХБП с рСКФ 30-59 мл/мин/1,73 м ²	Утолщение стенки сонных артерий ТИМ >0,9 мм считается повышенным, но оценивать необходимо в соответствии с возрастом
Утолщение стенки сонных артерий (ТИМ >0,9 мм) или атеросклеротическая бляшка	+ Значимая ретинопатия: кровоизлияния или экссудаты, отек соска зрительного нерва
—	—
Ассоциированные клинические состояния	
Цереброваскулярная болезнь: ишемический инсульт, кровоизлияние в головной мозг, транзиторная ишемическая атака	
ИБС: инфаркт миокарда, стенокардия, реваскуляризация миокарда	
Сердечная недостаточность, включая сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка	
Заболевания периферических артерий	
ХБП с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м ²	→ ПООГ
Тяжелая ретинопатия: кровоизлияния или экссудаты, отек соска зрительного нерва	→ ПООГ
	+ Наличие атеросклеротической бляшки при визуализации артерий
	+ ФП

Примечание: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ЛЖ — левый желудочек; ЛП — левое предсердие; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ОТС — относительная толщина стенок; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; ТИМ — толщина интима-медиа; ХБП — хроническая болезнь почек; ФП — фибрилляция предсердий

Стратификация сердечно-сосудистого риска

Изменения в новых рекомендациях 2018 года коснулись спектра факторов риска, ПООГ и АКС (табл. 2). В число факторов риска, влияющих на прогноз, с 2018 г. добавлены мочевая кислота, семейный анамнез раннего возникновения АГ, ранняя менопауза, малоподвижный образ жизни, психосоциальные и социально-экономи-

ческие факторы, а также частота сердечных сокращений более 80 в минуту в покое.

Спектр бессимптомного ПООГ также претерпел изменения. К параметрам, оцениваемым по данным эхокардиографии, добавлены формула расчета массы миокарда левого желудочка у пациентов с ожирением и оценка размера левого предсердия. К ПООГ с 2018 г. отнесены не только умеренная хроническая болезнь

почек (ХБП) с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73м², но и тяжелая ХБП с СКФ <30 мл/мин/1,73м² (расчет по формуле СКД-ЕРІ), а также выраженная ретинопатия с геморрагиями или экссудатами, отеком соска зрительного нерва. Показатель толщины интимы-медии (ТИМ) сонной артерии более 0,9 мм в новой версии рекомендаций не является критерием ПООГ, хотя и считается повышенным.

Перечень ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний дополнен наличием атеросклеротических бляшек по результатам визуализирующих методов и фибрилляцией предсердий.

В 2018 г. сохранен подход к оценке 10-летнего сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE, которую эксперты рекомендуют использовать у пациентов с АГ из категории низкого или умеренного риска – без сердечно-сосудистых заболеваний, патологии почек или сахарного диабета (СД), а также одного выраженного фактора риска (например, уровня холестерина) или гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) (ІВ). Такое пристальное внимание к оценке сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ обусловлено влиянием установленной категории риска на выбор дальнейшей тактики ведения и временные рамки инициации лекарственной терапии.

Сердечно-сосудистый риск, оцениваемый по шкале SCORE, значительно повышается при наличии дополнительных факторов риска, таких как социальная депривация, ожирение (увеличение индекса массы тела) и центральное ожирение (увеличение окружности талии), отсутствие физической активности, психологический стресс, семейный анамнез раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний, аутоиммунные и другие воспалительные заболевания, значимые психические расстройства, лечение инфекции при наличии вируса иммунодефицита человека, фибрилляция предсердий, ГЛЖ, ХБП, синдром обструктивного апноэ сна. Наличие модифицирующих факторов у пациентов из категории низкого или умеренного риска по шкале SCORE позволяет установить более высокий сердечно-сосудистый риск, что влечет за собой выбор более агрессивной тактики лечения и коррекции факторов риска.

Неизменной осталась позиция относительно выявления у всех пациентов с АГ бессимптомного ПООГ, наличие которого может приводить к увеличению категории сердечно-сосудистого риска, особенно у людей молодого и среднего возраста.

Целевые диапазоны и границы безопасного снижения АД

В Европейских рекомендациях 2013 г. для большинства пациентов с АГ выделяли единый целевой уровень САД – менее 140 мм рт. ст. [23]. Исключение составляли пациенты пожилого и старческого возраста, для которых целевой диапазон САД составлял 140-150 мм рт. ст. (ІА). В качестве целевого ДАД был рекомендован уро-

вень менее 90 мм рт. ст., а у пациентов с СД – менее 85 мм рт. ст. [23]. В новых рекомендациях 2018 г. появились два целевых порога АД: менее 140/90 мм рт. ст. у всех пациентов и, при условии хорошей переносимости, последующее снижение АД до 130/80 мм рт. ст. и ниже у большинства пациентов (ІА).

Такое решение экспертов обусловлено появлением убедительных доказательств пользы снижения САД <140 и <130 мм рт. ст. по результатам крупного мета-анализа рандомизированных клинических исследований [4]. При снижении САД <130 мм рт. ст. установлено значительное уменьшение риска развития основных ассоциированных с АГ сердечно-сосудистых осложнений, в том числе ИБС – на 12%, инсульта – на 27%, сердечной недостаточности – на 25%, основных сердечно-сосудистых событий – на 13%, смерти от любой причины – на 11%. Снижение риска основных сердечно-сосудистых исходов при достижении САД <130 мм рт. ст. или ДАД <80 мм рт. ст. было также продемонстрировано в другом мета-анализе [16].

Обращает на себя внимание тот факт, что целевой уровень АД не может быть одинаковым у всех пациентов с АГ. Целевые значения АД отличаются в зависимости от возраста и сопутствующих заболеваний. Для пациентов моложе 65 лет с АГ, сочетающейся с СД, ИБС и/или инсультом/транзиторной ишемической атакой предложены более низкие целевые уровни САД – 130 мм рт. ст. или ниже при условии хорошей переносимости, но не ниже 120 мм рт. ст. Пациентам в возрасте 65 лет и старше или больным с ХБП рекомендуется достижение целевого уровня САД в диапазоне 130-139 мм рт. ст.

Целевое значение ДАД составляет <80 мм рт. ст. у всех пациентов независимо от величины риска и сопутствующих заболеваний (ІаВ).

Еще одним важным нововведением в рекомендациях 2018 г. стало выделение нижней границы безопасного целевого значения АД, которая для САД составляет 120 мм рт. ст., а для ДАД – 70 мм рт. ст. Такое решение обусловлено увеличением риска нежелательных явлений, который превышал положительные эффекты антигипертензивной терапии у пациентов, включенных в рандомизированные клинические исследования, на фоне низких значений АД [27].

Тактика лечения пациентов с АГ

Модификация образа жизни и коррекция имеющихся факторов риска рекомендованы всем пациентам с АГ или высоким нормальным АД. В 2018 г. эксперты рекомендовали более жесткое ограничение употребления соли пациентам с АГ – менее 5 г/сут против 5-6 г/сут в 2013 г. Рекомендовано также избегать обильного систематического употребления алкоголя (ПІС) – не более 14 единиц в неделю у мужчин и не более 8 единиц в неделю у женщин (1 единица соответствует 125 мл вина или 250 мл пива).

Сроки инициации антигипертензивной терапии (одновременно с немедикаментозными методами или

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

через несколько месяцев) определяются уровнем АД, величиной сердечно-сосудистого риска, наличием ПООГ или сердечно-сосудистых заболеваний. Как и прежде, немедленное назначение медикаментозной антигипертензивной терапии рекомендуется всем пациентам с АГ 2 и 3 степени независимо от уровня сердечно-сосудистого риска (IA). При этом целевой уровень АД должен быть достигнут в течение 3 месяцев.

В рекомендациях 2013 г. нерешенными оставались вопросы, связанные с лечением пациентов с АГ 1 степени, относящихся к группам низкого или среднего риска, пациентов с гипертонией “белого халата”, маскированной гипертонией, пациентов с высоким нормальным АД и пожилых пациентов с уровнем АД 140-160 мм рт. ст. В новой версии рекомендаций эксперты дали ответы на эти вопросы. Для пациентов с низким и средним риском и 1 степенью АГ без сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний почек и ПООГ рекомендовано назначить медикаментозное лечение, если через 3-6 месяцев после изменения образа жизни не достигнуты целевые значения АД (IA против IIaB в предыдущей версии рекомендаций). У пациентов с АГ 1 степени и высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском, с сердечно-сосудистыми заболеваниями, заболеваниями почек или признаками ПООГ назначение медикаментозной антигипертензивной терапии рекомендуется одновременно с коррекцией образа жизни (IA против IB в предыдущей версии рекомендаций).

Изменились взгляды и на ведение пациентов с высоким нормальным АД (130-139/85-89 мм рт. ст.). В рекомендациях 2013 г. назначение медикаментозной антигипертензивной терапии пациентам с высоким нормальным АД не было показано (IIIa) [23]. Однако

мета-анализ 24 рандомизированных клинических исследований показал, что назначение антигипертензивной терапии снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с высоким нормальным и нормальным АД и очень высоким сердечно-сосудистым риском [28]. Поэтому в рекомендациях 2018 г. указано, что медикаментозное лечение возможно у пациентов с высоким нормальным АД и сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно с ИБС (IIbA).

Существенным изменением европейских рекомендаций 2018 г. стали достаточно лояльные подходы к контролю АД у пожилых людей. Это стало возможным благодаря результатам исследований SPRINT, HOPE-3 и анализа подгруппы пожилых пациентов из исследования HYVET [29–31]. Предложены более низкие исходные уровни АД для начала антигипертензивной терапии у пожилых пациентов. Сделан акцент на важности оценки именно биологического, а не паспортного возраста больного, с учетом его способности к самообслуживанию, переносимости терапии и наличия старческой астении. Достижение пациентом определенного возраста (80 лет и более) не является основанием для отмены лечения или отказа от назначения антигипертензивной терапии при условии ее хорошей переносимости (IIIa). Медикаментозная антигипертензивная терапия и модификация образа жизни у “активных” пожилых пациентов (*fit older*; даже в возрасте старше 80 лет) рекомендуются при уровне САД ≥ 160 мм рт. ст. (IA). При условии хорошей переносимости медикаментозное лечение возможно и у хрупких пожилых пациентов (IIbB).

Подходы к медикаментозному лечению АГ

Несмотря на прилагаемые усилия, более 50% пациентов

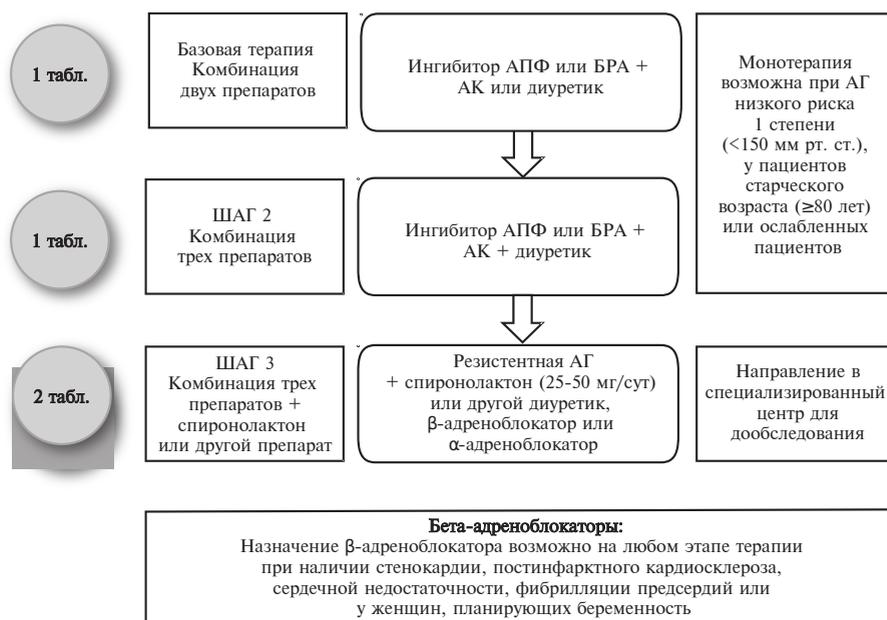


Рис. 2. Базовая терапия для пациентов с неосложненной АГ, адаптировано по материалам рекомендаций ЕОК/ЕОАГ 2018 г. [34].

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

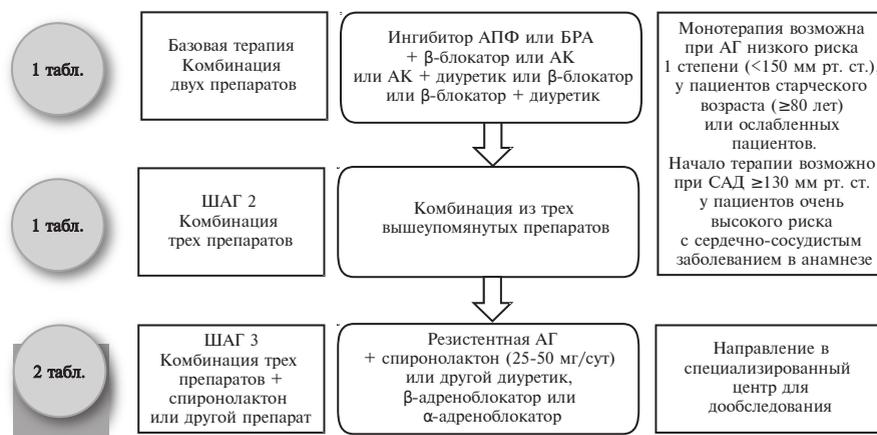


Рис. 3. Медикаментозная терапия для пациентов с АГ и ИБС. Адаптировано по материалам рекомендаций ЕОК/ЕОАГ 2018 г. [34]

с АГ не достигают целевых значений АД менее 140/90 мм рт. ст. на фоне назначенной антигипертензивной терапии [32,33]. В связи с этим, в отличие от предыдущей версии документа [23], в которой выбор медикаментозной стратегии (монотерапия или комбинация антигипертензивных препаратов) был основан на степени повышения АД и категории сердечно-сосудистого риска, в 2018 г. рекомендовано начинать медикаментозное лечение АГ у большинства пациентов с комбинации двух препаратов (IA) [34]. Исключение составляют пациенты с низким сердечно-сосудистым риском и АГ 1 степени (в частности, при САД >150 мм рт. ст.), пациенты с высоким нормальным АД и очень высоким сердечно-сосудистым риском и хрупкие пожилые больные, которым рекомендована монотерапия [34].

Исходное назначение комбинированной терапии антигипертензивными препаратами даже в низких дозах эффективнее снижает АД, чем терапия одним препаратом в максимальной дозе [35]. Стартовое назначение комбинации из двух антигипертензивных препаратов безопасно и хорошо переносится даже пациентами с АГ 1 степени, а небольшое увеличение риска развития эпизодов артериальной гипотензии не приводит к частому прекращению лечения [22,35,36].

Как и раньше, основными классами препаратов для лечения АГ остаются ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты кальция (АК), диуретики (тиазидные и тиазидоподобные) и β-адреноблокаторы (ББ) (IA). В рекомендациях 2018 г. предложены четкие схемы лечения пациентов с неосложненной АГ (рис. 2) и сопутствующей патологией, в том числе ИБС (рис. 3), сердечной недостаточностью (рис. 4), фибрилляцией предсердий (рис. 5) и ХБП (рис. 6) [34]. Алгоритм назначения базовой терапии при неосложненной АГ также подходит для пациентов с ПООГ, цереброваскулярной болезнью, СД или заболеванием периферических артерий (рис. 2).

По мнению экспертов, максимальное упрощение режима приема препаратов будет способствовать повышению приверженности пациентов к лечению, поэтому

необходимо отдавать предпочтение фиксированным комбинациям двух или более антигипертензивных агентов в 1 таблетке (IB). Предпочтительными комбинациями являются сочетание блокатора ренин-ангиотензиновой системы (ингибитора АПФ или БРА) с АК или диуретиком (IA). ББ могут быть использованы для снижения АД при наличии особых клинических ситуаций – стенокардии, перенесенного инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, аритмии (IA).

В случае недостаточного контроля АД на фоне комбинированной терапии двумя препаратами рекомендовано добавление третьего препарата (комбинация блокатора ренин-ангиотензиновой системы с АК и тиазидным/тиазидоподобным диуретиком, предпочтительно в одной таблетке) (IA). Эксперты не рекомендуют исходно назначать комбинацию трех антигипертензивных препаратов.

При неэффективности комбинированной терапии

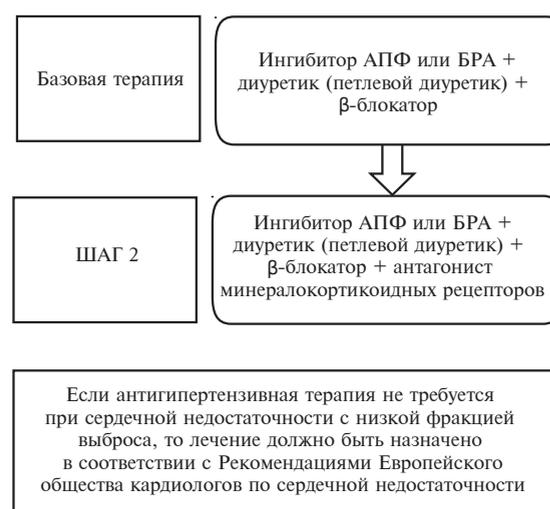


Рис. 4. Медикаментозная терапия у пациентов с АГ и СН с сниженной ФВ ЛЖ. Адаптировано по материалам рекомендаций ЕОК/ЕОАГ 2018 г. [34]

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА



Рис. 5. Медикаментозная терапия для пациентов с АГ и ФП. Адаптировано по материалам рекомендаций ЕОК/ЕОАГ 2018 г. [34].

тремя препаратами рекомендовано добавить к лечению спиронолактон в низкой дозе, а при его непереносимости — эплеренон, амилорид, более высокие дозы тиазидных/тиазидоподобных диуретиков или петлевой диуретик, ББ или α -адреноблокатор (ИБ).

В отличие от предыдущей версии рекомендаций [23], в текущем варианте применение технических устройств для лечения АГ не рекомендовано в рутинной клинической практике (ПНВ). Исключением может стать использование устройств в рамках клинических исследований, пока не будут получены доказательства их без-

опасности и эффективности [34].

В текст документа 2018 г. добавлены новые разделы, которые будут детально рассмотрены ниже (табл. 3). В новых рекомендациях 2018 г. расширен раздел, посвященный вторичной АГ. Несмотря на относительно невысокую распространенность вторичных форм АГ, которая достигает 5-15% в популяции пациентов с АГ [37], рассмотрены наиболее частые причины ее развития, а также распределение форм вторичной АГ в зависимости от возраста. Учитывая, что скрининг вторичных форм АГ среди всех пациентов с высоким АД затруднителен, представлены характеристики, которые помогают заподозрить вторичную АГ: пациенты молодого возраста (<40 лет) с АГ 2-й степени или развитием АГ любой степени в детском возрасте; внезапное ухудшение течения АГ у пациентов с документированной стабильной нормотонией в прошлом; резистентная АГ; тяжелая (степень 3) АГ или неотложные состояния, обусловленные АГ; наличие выраженного поражения органов, обусловленного АГ; клинические или биохимические признаки, свидетельствующие о наличии эндокринной причины АГ или ХБП; признаки синдрома обструктивного ночного апноэ; признаки феохромоцитомы или семейной гипернефроматоза. Основу диагностики вторичных форм АГ составляют анализы крови и мочи, ультразвуковое исследование брюшной полости и эхокардиография. Отдельно в этом разделе представлен список лекарственных и химических веществ, которые приводят к повышению АД, а также редкие генетические заболевания, которые являются причиной вторичной АГ (синдром Лиддла, синдром Гордона и др.).

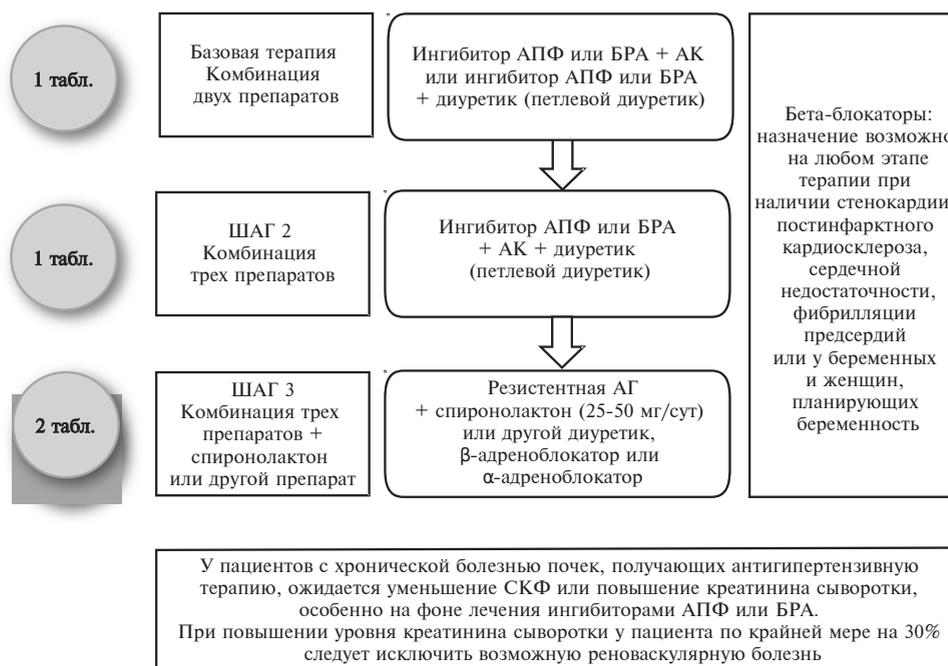


Рис. 6. Медикаментозная терапия для пациентов с АГ и ХБП. Адаптировано по материалам рекомендаций ЕОК/ЕОАГ 2018 г. [34].

ТАБЛИЦА 3. Новые разделы и рекомендации

- Когда подозревать и как выявлять причины вторичной гипертензии
- Лечение гипертонических кризов
- Обновленные рекомендации по коррекции АД при остром инсульте
- Обновленные рекомендации по лечению гипертензии у женщин во время беременности
- АД в разных этнических группах
- АД и ХОБЛ
- АД, фибрилляция предсердий и другие аритмии
- Применение перорального антикоагулянта при АД
- АД и сексуальная дисфункция
- Лечение АД и противоопухолевая терапия
- Периоперационное лечение АД
- Препараты для снижения уровня глюкозы и АД
- Обновленные рекомендации по оценке и коррекции риска: (1) использование системы SCORE для оценки риска у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний; (2) важность оценки ПООГ в изменении сердечно-сосудистого риска; и (3) использование статинов и аспирина для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation

По сравнению с предыдущей версией рекомендаций в 2018 г. значительно изменен и дополнен раздел по неотложным состояниям, обусловленным АД. Подробно перечислены неотложные состояния, требующие немедленного снижения АД с помощью внутривенного введения антигипертензивных препаратов, необходимые исследования, а также перечень лекарственных препаратов, дозировки и особенности их введения при неотложных ситуациях. Подчеркивается, что пациенты с тяжелой АД (3-й степени) без признаков острого ПООГ не нуждаются в госпитализации. Снижение АД и коррекцию терапии у таких больных следует проводить амбулаторно согласно алгоритму, представленному на рис. 2. Более детально эта информация отражена в консенсусе 2018 г. по ведению пациентов с неотложными состояниями, обусловленными АД [38].

Раздел по ведению пациентов с цереброваскулярной болезнью, в частности, по коррекции АД при остром инсульте, в рекомендациях 2018 г. был значительно дополнен новыми положениями. У пациентов с острым геморрагическим инсультом не рекомендуется быстрое снижение АД, если САД составляет <200 мм рт. ст. (III A), однако при чрезмерно повышенном АД (САД ≥ 220 мм рт. ст.) целесообразно осторожное его снижение путем внутривенных инфузий антигипертензивных препаратов до <180 мм рт. ст. (IIaB). У пациентов с острым ишемическим инсультом также не рекомендуется рутинное снижение АД (III A). Исключение составляют пациенты, которым планируется проведение внутривенной тромболитической терапии. В этом случае следует снизить АД и поддерживать его на уровне $<180/105$ мм рт. ст. в течение 24 ч после тромболитика (IIaB). У больных с чрезмерно повышенным АД (САД ≥ 220 мм рт. ст. или ДАД ≥ 120 мм рт. ст.), которым не проводится фибринолиз, решение о его снижении необходимо принимать на основании клинической оценки состоя-

ния (IIbC). В рекомендациях 2018 г. определены время начала медикаментозного лечения АД после перенесенного цереброваскулярного события и целевой уровень АД. Начинать антигипертензивную терапию необходимо сразу после транзиторной ишемической атаки (IA) и через несколько дней после ишемического инсульта (IA) для достижения целевых значений САД 120-130 мм рт. ст. (IIaB). Основой медикаментозного лечения АД, направленного на предупреждение инсульта, является блокатор ренин-ангиотензиновой системы в сочетании с АК или тиазидоподобным диуретиком (IA).

В документе 2018 г. обновлен и расширен раздел по ведению АД у беременных женщин. Изменились позиции в отношении величины АД для назначения антигипертензивной терапии. В версии 2013 г. медикаментозная терапия рекомендовалась при тяжелой АД у беременных (САД >160 мм рт. ст. или ДАД >110 мм рт. ст.; IC) и считалась целесообразной у беременных со стойким повышением АД $\geq 150/95$ мм рт. ст., а также у пациенток с АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. при наличии гестационной АД, субклинического ПООГ или клинических симптомов (IIbC). В новом документе рекомендовано начинать антигипертензивное лечение у пациенток с гестационной АД, хронической АД или АД с субклиническим ПООГ или клиническими симптомами при уровне САД ≥ 140 мм рт. ст. или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. (IC), во всех других случаях – при уровне САД ≥ 150 мм рт. ст. или ДАД ≥ 95 мм рт. ст. (IC). Значения САД ≥ 170 мм рт. ст. или ДАД ≥ 110 мм рт. ст. у беременной женщины рассматриваются как неотложное состояние, требующее госпитализации (IC). Неизменными остаются препараты выбора для контроля АД у беременных женщин – метилдопа (IB), лабеталол (IC) и АК (IC). Ингибиторы АПФ, БРА или прямой ингибитор ренина не рекомендованы во время беременности (III C). Определены сроки родоразрешения для пациенток с гестационной гипертензией или легкой преэклампсией – 37-я неделя гестации (IB).

Принципиально новый раздел, появившийся в рекомендациях 2018 г., касается ведения АД в разных этнических группах. В качестве начальной терапии для большинства чернокожих пациентов рекомендуется комбинация из двух медикаментов в одной таблетке (IC), а препаратами выбора должны быть диуретик или АК, либо в комбинации, либо с блокатором ренин-ангиотензиновой системы (IB). В качестве последнего предпочтительнее назначение сартанов из-за частого развития ангионевротического отека на фоне приема ингибиторов АПФ в этой когорте пациентов [39,40]. Стартовая монотерапия возможна у больных с АД I степени и “хрупких” пожилых пациентов. В других этнических группах снижение АД может основываться на базовом алгоритме лечения АД, представленном на рис. 2 (IIbC).

АД является самой частой сопутствующей патологией у пациентов с ХОБЛ [41]. Учитывая этот факт, общие факторы риска двух заболеваний, а также возможное негативное влияние препаратов для лечения

ХОБЛ на сердечно-сосудистую систему, в рекомендациях 2018 г. появился отдельный раздел, посвященный вопросам выбора оптимальной антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и ХОБЛ [41,42]. Сделан акцент на важности коррекции факторов риска и модификации образа жизни у пациентов с АГ и ХОБЛ. Эксперты рекомендуют начинать антигипертензивную терапию с АК, БРА или ингибитора АПФ или комбинации АК с блокатором ренин-ангиотензиновой системы. В случае недостаточного ответа или в зависимости от наличия сопутствующей патологии возможно назначение селективных β_1 -адреноблокаторов и тиазидных или тиазидоподобных диуретиков, однако их рутинное применение у пациентов с ХОБЛ не рекомендовано с учетом возможных побочных эффектов [41,43].

Фибрилляция предсердий является не только фактором риска развития инсульта и сердечной недостаточности, но и проявлением гипертонической кардиопатии [44]. Поэтому в рекомендациях 2018 г. подчеркивается важность обследования всех больных с фибрилляцией предсердий для исключения АГ (IC). В качестве антигипертензивного лечения следует использовать блокатор ренин-ангиотензиновой системы, который можно сочетать с ББ или недигидропиридиновым АК в случае необходимости контроля частоты желудочковых сокращений (рис. 6) (IIaB). В новой версии документа раздел, посвященный АГ и фибрилляции предсердий, дополнен информацией о применении пероральных антикоагулянтов у пациентов с АГ. Профилактику инсульта больным АГ и фибрилляцией предсердий эксперты рекомендуют проводить с помощью пероральных антикоагулянтов, если число баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc составляет ≥ 2 у мужчин и ≥ 3 у женщин (IA) [45,46]. Назначение пероральных антикоагулянтов больным с фибрилляцией предсердий целесообразно даже в тех случаях, когда АГ является единственным дополнительным фактором риска, а число баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc составляет 1 (IIaB) [45,46]. У пациентов с неконтролируемой АГ (САД ≥ 180 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 100 мм рт. ст.) следует с осторожностью подходить к назначению антикоагулянтов из-за высокого риска церебральных кровоизлияний [45]. При назначении антикоагулянтов необходимо предпринять меры для снижения уровня САД < 140 мм рт. ст. и оценить возможность достижения целевого САД < 130 мм рт. ст. (IIaB) [45].

Известно, что сексуальная дисфункция, которая часто встречается у пациентов с АГ, приводит не только к ухудшению качества жизни, но и к снижению приверженности к лечению или полному отказу от приема антигипертензивных препаратов [47]. В рекомендациях 2018 г. подчеркивается важность сбора анамнеза о сексуальных нарушениях у всех больных АГ не только в начале лечения, но и в ходе наблюдения. Особое внимание следует обращать на их возможную связь с нежеланием принимать назначенную терапию или с низкой приверженностью к лечению. При наличии сексуальной дисфункции у мужчин рекомендуется избегать

препаратов, назначение которых может быть ассоциировано с этим нежелательным эффектом (например, ББ без вазодилатирующих свойств и тиазидных или тиазидоподобных диуретиков), если только их использование не является необходимым по другим показаниям. У женщин среднего и старшего возраста не было выявлено ассоциации уровней АД или приема антигипертензивных препаратов с сексуальной дисфункцией [48]. У пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и тяжелой неконтролируемой АГ представляется разумным отсрочить сексуальную активность до стабилизации состояния, после чего может быть начато лечение по поводу эректильной дисфункции [49]. Препаратами выбора для лечения сексуальной дисфункции остаются ингибиторы фосфодиэстеразы-5.

Еще один новый раздел в рекомендациях 2018 г. посвящен АГ и противоопухолевой терапии. Необходимость его включения в рекомендации обусловлена несколькими факторами: распространенностью повышенного АД среди пациентов с онкологическими заболеваниями (до трети пациентов) и прессорным эффектом некоторых противоопухолевых препаратов, в частности ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (бевацизумаб, сорафениб, сунитиниб и пазопаниб) и ингибиторов протеасом (карфизомиб) [50,51]. Рекомендуется контролировать офисное АД еженедельно в течение первого цикла терапии и каждые 2-3 недели в дальнейшем, так как повышение АД обычно наблюдается у $\leq 30\%$ пациентов в течение первого месяца после начала лечения [52]. В дальнейшем после завершения первого цикла противоопухолевого лечения следует измерять АД во время посещения врача или с помощью СКАД в случае стабильных цифр АД. При развитии АГ ($\geq 140/90$ мм рт. ст.) или повышении ДАД на ≥ 20 мм рт. ст. по сравнению с исходным уровнем необходимо назначить или оптимизировать антигипертензивную терапию с помощью блокаторов ренин-ангиотензиновой системы и/или АК.

В рекомендациях 2018 г. существенно расширен раздел по ведению пациентов с АГ в периоперационном периоде. В отличие от предыдущей версии, в новом документе при впервые выявленной АГ перед плановым хирургическим вмешательством рекомендуется провести обследование не только с целью оценки сердечно-сосудистого риска, но и для выявления ПООГ (IC). У пациентов с АГ 1 и 2 степени можно не откладывать проведение некардиохирургической операции (IIbC). Однако при уровне САД ≥ 180 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 110 мм рт. ст. желательно отложить вмешательство, если оно не является экстренным, до достижения контроля АД. Целесообразно отменить блокаторы ренин-ангиотензиновой системы перед хирургическим вмешательством (IIaC) в отличие от ББ и препаратов центрального действия (клонидин). Внезапная отмена последних потенциально опасна и не рекомендуется (IIIb). Следует избегать выраженных колебаний АД в периоперационном периоде (IC).

Учитывая опубликованные данные о влиянии саха-

ТАБЛИЦА 4. Нерешенные вопросы в области будущих исследований*Измерение АД*

- Оптимальная программа скрининга населения для выявления АГ
- Оптимальный метод измерения АД у пациентов с ФП
- Польза для прогнозирования сердечно-сосудистого риска при дополнении офисного измерения АД данными СМАД и/или СКАД
- Дополнительное значение центрального АД по сравнению с периферическим АД при оценке риска и его уменьшении на фоне лечения

Клиническая оценка пациентов с АГ

- Дополнительная польза оценки ПООГ при АГ в реклассификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ?

Границы и целевой уровень АД

- Оптимальные целевые значения САД/ДАД у более молодых пациентов с АГ
- Оптимальные целевые значения САД/ДАД при определенных условиях (например, у пациентов с диабетом, ХБП, после инсульта)
- Оптимальные целевые значения САД/ДАД по данным СКАД и СМАД
- Оптимальные целевые значения САД/ДАД для пациентов с различными исходными уровнями сердечно-сосудистого риска

Необходимость в результатах дополнительных исследований

- Оценка преимуществ лечения АД у пожилых людей
- Сравнение стационарного и амбулаторного ведения
- Сравнение лечения для контроля АД и уменьшения ПООГ, особенно у молодых людей
- У лиц с высоким нормальным АД
- У пациентов с резистентной гипертензией

Стратегии лечения гипертензии

- Воздействие стратегии лечения одной таблеткой против нескольких на клинические исходы, приверженность к лечению и контроль АД
- Сравнение исходов между стратегиями лечения на основе первоначальной монотерапии против начальной комбинированной терапии
- Сравнение исходов лечения АД с классическими и вазодилатирующими β -адреноблокаторами
- Сравнение исходов лечения на основе тиазидных и тиазидоподобных диуретиков?
- Оптимальное лечение гипертензии в разных этнических группах?
- Защитный эффект антигипертензивной терапии у пациентов с когнитивной дисфункцией или слабоумием
- Роль антигипертензивной терапии в лечении гипертензии белого халата и маскированной гипертензии

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation

роснижающих препаратов на уровень АД, в рекомендациях 2018 г. появился новый раздел, посвященный этому вопросу. Ингибиторы натрия ϵ -глюкозного ко-транспортера 2-го типа эмпаглицозин и канаглифлозин способствуют снижению АД вне зависимости от влияния массы тела на этот показатель, снижают риск развития сердечной недостаточности и смерти от любых и сердечно-сосудистых причин, а также оказывают нефропротективное действие [53,54]. Применение ингибиторов дипептидилпептидазы-4 и агонистов глюкагоноподобного пептида-1 также приводило к некоторому снижению АД [55, 56].

В новой версии рекомендаций 2018 г. отражены изменения позиций экспертов относительно коррекции сопутствующих сердечно-сосудистых факторов риска [57]. Так, пациентам с АГ и очень высоким сердечно-сосудистым риском следует назначать статины для достижения целевого уровня липопротеидов низкой плотности (ЛНП) $<1,8$ ммоль/л или снижения на $\geq 50\%$ от исходного уровня $1,8-3,5$ ммоль/л (IB); с высоким риском – для достижения ЛНП $<2,6$ ммоль/л или снижения на $\geq 50\%$ от исходного уровня $2,6-5,2$ ммоль/л (IB). Пациентам с АГ и низким/средним риском целесообразно назначить статины для достижения целевого уровня ЛНП <3 ммоль/л (IIaC), так как согласно результатам исследований JUPITER и HOPE-3 это позволяет снизить частоту развития сердечно-сосудистых событий у этой категории больных на 24-44% [58,59].

Важным отличием новой версии рекомендаций является изменение позиций аспирина, назначение которого для первичной профилактики пациентам без сердечно-сосудистых заболеваний не рекомендовано (IIIb). Низкие дозы аспирина, как и прежде, рекомен-

дованы с целью вторичной профилактики у пациентов с АГ (IA).

Нерешенные вопросы

Эксперты сформулировали новый перечень нерешенных вопросов (табл. 4). Возможно, ответы на них будут получены и представлены уже в следующей версии рекомендаций.

Заключение

Процесс непрерывного обновления наших знаний, поступление новых доказательств и обобщение ранее полученных данных в гипертензиологии позволили в новых рекомендациях 2018 г. расставить акценты, добавить детали к “портрету артериальной гипертензии” и задать новые актуальные вопросы.

Конфликт интересов: нет.

1. Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L et al. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2013; 346:f1326.
2. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016; 352:i717.
3. Emdin CA, Rahimi K, Neal B et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313(6):603–15.
4. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387(10022):957–67.
5. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013;309(1):71–82.
6. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2013;346:f1325.
7. Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2013;185(11):949–57.
8. Malhotra R, Nguyen HA, Benavente O, et al. Association between more intensive vs less intensive blood pressure lowering and risk of mortality in chronic kidney disease stages 3 to 5: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017;177(10):1498–505.

9. Odden MC, McClure LA, Sawaya BP, et al. Achieved blood pressure and outcomes in the secondary prevention of small subcortical strokes trial. *Hypertension* 2016;67(1):63–69.
10. Piper MA, Evans CV, Burda BU et al. Diagnostic and predictive accuracy of blood pressure screening methods with consideration of rescreening intervals: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015;162(3):192–204.
11. Sundström J, Arima H, Jackson R et al. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;162(3):184–91.
12. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels—overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;32(12):2296–304.
13. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;32(12):2285–95.
14. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs—overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015;33(2):195–211.
15. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment. 6. Prevention of heart failure and new-onset heart failure - meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016;34(3):373–84.
16. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016;34(4):613–22.
17. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017;35(5):922–44.
18. Tsai WC, Wu HY, Peng YS et al. Association of intensive blood pressure control and kidney disease progression in nondiabetic patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017;177(6): 792–9.
19. Tucker KL, Sheppard JP, Stevens R et al. Self-monitoring of blood pressure in hypertension: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med* 2017;14(9):e1002389.
20. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years: A randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315(24):2673–82.
21. Xie X, Atkins E, Lv J et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387(10017):435–43.
22. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374(21):2021–31.
23. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34(28):2159–219.
24. European Society of Hypertension–European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21(6):1011–53.
25. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25(6):1105–87.
26. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank J, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J. Hypertens* 2016;34(10):1887–920.
27. Böhm M, Schumacher H, Teo KK, et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet* 2017;389(10085):2226–37.
28. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017;35(11):2150–60.
29. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years: A randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315(24):2673–82.
30. Beckett N, Peters R, Leonetti G, et al. Subgroup and per-protocol analyses from the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2014;32(7):1478–87.
31. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, et al. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374(21): 2009–20.
32. Banegas JR, López-García E, Dallongeville J, et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J* 2011;32(17):2143–52.
33. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013;310:959–68.
34. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39(33):3021–104.
35. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122(3):290–300.
36. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment in hypertension: 9. Discontinuations for adverse events attributed to different classes of antihypertensive drugs: meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016;34(10):1921–32.
37. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J* 2014;35(19):1245–54.
38. van den Born B-JH, Lip GYH, Brguljan-Hitij J, et al. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019;5(1):37–46.
39. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288(23):2981–97.
40. Wright JT, Dunn JK, Cutler JA, et al. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. *JAMA* 2005;293(13):1595–608.
41. Farsang C, Kiss I, Tykarski A, Narkiewicz K. Treatment of hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *European Society of Hypertension Scientific Newsletter*;2016(17):62.
42. Baker JG, Wilcox RG. β -Blockers, heart disease and COPD: current controversies and uncertainties. *Thorax* 2017;72(3):271–6.
43. Cazzola M, Noschese P, D'Amato G, Matera MG. The pharmacologic treatment of uncomplicated arterial hypertension in patients with airway dysfunction. *Chest* 2002;121(1):230–41.
44. Lip GYH. Atrial fibrillation in patients with hypertension: trajectories of risk factors in yet another manifestation of hypertensive target organ damage. *Hypertension* 2016;68(3):544–5.
45. Lip GYH, Coca A, Kahan T, et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace* 2017;19(6): 891–911.
46. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS | *European Heart Journal* | Oxford Academic. [https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/38/2893/2334964].
47. Viigimaa M, Doumas M, Vlachopoulos C, et al. Hypertension and sexual dysfunction: time to act. *J Hypertens* 2011;29(2):403–7.
48. Foy CG, Newman JC, Berlowitz DR, et al. Blood pressure, and sexual activity and dysfunction in women with hypertension: baseline findings from the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *J Sex Med* 2016;13(9):1333–46.
49. Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction. *Lancet* 2013;381(9861):153–65.
50. Jain M, Townsend RR. Chemotherapy agents and hypertension: a focus on angiogenesis blockade. *Curr Hypertens Rep* 2007;9(4):3208.
51. Abi Aad S, Pierce M, Barmaimon G et al. Hypertension induced by chemotherapeutic and immunosuppressive agents: a new challenge. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;93(1):28–35.
52. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(9):596–604.
53. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22):2117–28.
54. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377(7):644–57.
55. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(19):1834–44.
56. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(4):311–22.
57. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016;253:281–344.
58. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359(21):2195–207.
59. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374(21):2021–31.

Current European guidelines on arterial hypertension: new positions and unsolved issues

Zh.D. Kobalava, E.L. Kolesnik, E.A. Troitskaya

Russian University of Peoples' Friendship

The number of patients with arterial hypertension is increasing and can reach up to 1.5 billion by 2025. Therefore, we need new more effective approaches to diagnosis and management of arterial hypertension. A review article summarizes the previous and current guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) for the management of arterial hypertension, which

were published in 2013 and 2018, respectively. The authors compare the different chapters and sections of the guidelines covering diagnosis of hypertension, estimation of cardiovascular risk, target blood pressure, choice of treatment depending on age and comorbidity.

Key words. *Arterial hypertension, guidelines, blood pressure, antihypertensive treatment, cardiovascular risk.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: E.L. Kolesnik. Department of Internal Diseases, Russian University of Peoples' Friendship. Vavilova, 61, Moscow, 117292, Russia. eteri.kolesnik@gmail.com.

To cite: Kobalava ZhD, Kolesnik EL, Troitskaya EA. Current European guidelines on arterial hypertension: new positions and unsolved issues. *Klinicheskaya farmakologiya i tera piya = Clin Pharmacol Ther* 2019;28(2):7-18. DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-7-18.

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Критический анализ концепции о ведущей роли *Helicobacter pylori* инфекции в развитии гастродуоденальных заболеваний

Я.С. Циммерман

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера

Для корреспонденции:
Я.С. Циммерман. 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26.

То, что не подвергалось сомнению и критике, рано считать достоверным и доказанным.

В.Х. Василенко (1897–1987 гг.)

В статье представлены основные факты, установленные при изучении бактерии *Helicobacter pylori*, и дана детальная, основанная на научных фактах и аргументах доказательная критика концепции о ведущей роли этой бактерии в развитии хронического гастрита, язвенной болезни и рака желудка. Кроме того, проанализированы итоги использования рекомендаций “Маастрихтского консенсуса” за более, чем 20-летний период их применения в врачебной практике, и представлен перечень просчетов, допущенных в этих рекомендациях, которые привели к негативным результатам.

Ключевые слова. *Helicobacter pylori*, гастрит, язвенная болезнь, рак желудка.

Человек является “хозяином” мириад микроорганизмов, число которых в 10 раз превышает количество клеток в организме человека. Основную массу бактерий, колонизирующих человеческий организм, составляет популяция комменсалов (*commensal* – франц. – “сотрапезник”) – бактерий, использующих хозяина для своей жизнедеятельности, но не причиняющих ему вреда. Для их взаимоотношений с человеком характерны коэволюция, коадаптация и взаимозависимость [1]. Значительно распространены и симбионтные бактерии, полезные для жизнедеятельности человека. Симбионтные бактерии, населяющие организм человека, участвуют в образовании энергии из пищи, образуют факторы роста,

стимулируют функции врожденного и приобретенного иммунитета, противодействуют инвазии патогенных бактерий. Патогенных бактерий известно несколько сотен. Великий французский микробиолог Луи Пастер (1822–1895 гг.) утверждал: “Жизнь без бактерий была бы невозможна”.

В 1983 г. австралийские ученые J.R. Warren и В.J. Marshall обнаружили в желудке человека ранее неизвестную бактерию, первоначально названную *Campylobacter pyloridis*, но затем переименованную в *Helicobacter pylori* (Hр). Сам факт обнаружения неизвестной ранее бактерии не является каким-то чрезвычайным событием в микробиологии, поскольку помимо огромного количества известных бактерий, существуют и пока еще неизвестные, которые ждут своего “открытия”.

Первоначальный скепсис ученых в отношении вновь открытой бактерии (Hр) вскоре сменился всеобщим ажиотажем, своеобразным “геликобактерным бумом”. Стали утверждать, что Hр является главной причиной развития хронического гастрита (ХГ) и язвенной болезни (ЯБ), а затем – рака желудка (РЖ) и MALT-лимфомы (мальтомы) желудка низкой степени злокачественности. Но и этим дело не ограничилось – присутствие Hр в желудке связывали с развитием многих внежелудочных заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых, неврологических, болезней печени и желчных путей, кишечника, системы крови и др. И это при том, что, как было достоверно установлено, Hр – это неинвазивная бактерия, жизнедеятельность которой ограничена желудком – надэпителиальной желудочной слизью, наружной поверхностью однослойного желудочного эпителия (между ворсинками) и

Для цитирования:
Циммерман Я.С. Критический анализ концепции о ведущей роли *Helicobacter pylori* инфекции в развитии гастродуоденальных заболеваний. Клиническая фармакология и терапия. 2019;28(2):19-27. DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-19-27.

(частично) межклеточным пространством. Ни в подэпителиальном пространстве желудка, ни в эпителии желудочных желез *Hp*, как правило, не обнаруживают. Не могут они существовать и на эпителии соседних с желудком органов — на многослойном плоском эпителии пищевода и на цилиндрическом эпителии кишечника, включая двенадцатиперстную кишку, за исключением очагов желудочной метаплазии. Каким образом *Hp* могут стать причиной развития столь разных заболеваний, остается нерешенной загадкой, вызывающей недоумение.

С момента “открытия” *Hp* и появления концепции о ведущей роли микроба в развитии основных гастроудоденальных заболеваний (ХГ, ЯБ, РЖ) мы высказали сомнение в ее достоверности, а по мере накопления научных фактов и аргументов, опровергающих эту концепцию, выступили с ее обоснованной критикой и отрицанием ее постулатов [2–7]. Даже присуждение “первооткрывателям” микроорганизма J.R. Warren и В.В. Marshall Нобелевской премии по медицине (2005 г.) не поколебало нашего негативного отношения к концепции о ведущей роли этой бактерии в развитии гастроудоденальной патологии, поскольку, как справедливо отметил великий российский физиолог И.П. Павлов: “Факты в тысячу раз важнее слов”.

Установленные за последние 35 лет после “открытия” *Hp* факты о *Hp*-инфекции и ее свойствах

1. *Hp* — это неинвазивная бактерия (микроаэрофил спиралевидной формы), имеющая 4–5 униполярно расположенных жгутиков, позволяющих ей перемещаться в надэпителиальной желудочной слизи в поисках оптимальных условий для жизнедеятельности (рН, осмолярность и др.).

2. *Hp* сумели адаптироваться в резко кислой среде желудка благодаря небольшому размеру генома и способности к быстрым мутациям в неблагоприятных условиях для их существования, заняв свою экологическую “нишу”.

3. В последнее время было установлено, что *Hp* — сравнительно молодая бактерия, “возраст” которой не превышает 50 тысяч лет.

4. *Hp*-инфекция широко распространена среди людей в мире. Так, в развитых странах Западной Европы и в Северной Америке она встречается у 35–50% населения, а в развивающихся странах Азии, Африки и Латинской Америки — у 90% и более, в среднем у 60% населения земного шара.

5. Полагают, что до широкого внедрения антибактериальной терапии (АБТ) — в 50-х годах XX столетия — распространенность *Hp*-инфекции достигала 80%, но в последующие годы снизилась до 60%. В России распространенность *Hp* составляет у детей в возрасте 5–10 лет 29%, в возрасте 11–14 лет — 50%, а у взрослых — 70–92% [8].

6. В неблагоприятных условиях для существования *Hp* трансформируются из спиралевидной формы (*helicical-like*) в кокковидную (*cocoid-like*), в которой резко

снижен обмен веществ и утрачена репродуктивная способность, но повышена устойчивость к неблагоприятным факторам окружающей среды. Попав в благоприятные условия, кокковидные формы бактерий вновь превращаются в спиралевидные формы, подвергаясь реверсии.

7. На поздних стадиях эволюции часть *Hp* приобрела “островок патогенности” (*pathogenecity associated island* — PAI), расположенный на участке хромосомной ДНК. Полагают, что его появление связано с горизонтальной передачей “островка” от какого-то другого микроба [9,10].

8. При изучении “островка патогенности” были установлены “гены цитотоксичности”: *cagA* (*cytotoxin-associated gene A*), *vacA* (*vacuolating-associated cytotoxin A*), *iceA* (*induced by contact with epithelium*) и *babA* (*blood-group associated adhesion*). Основным маркером “островка патогенности” служит иммунодоминантный цитотоксин (белок) CagA, кодируемый геном *cagA*.

9. Предпринимавшиеся неоднократно попытки установить связь цитотоксических штаммов *Hp* с конкретными гастроудоденальными заболеваниями, ассоциированными с *Hp*, не увенчались успехом: “ульцерогенных”, “канцерогенных” и т.п. штаммов *Hp* в природе не существует. Более того, цитотоксические штаммы *Hp* были обнаружены не только у больных ХГ и ЯБ, но и при синдроме функциональной (гастроудоденальной) дисперсии, не связанной с *Hp*-инфекцией (в 46%), и даже у здоровых бактерионосителей (в 27%), не причиняя им никакого вреда [7,9].

10. Были установлены “детерминанты вирулентности” *Hp*: уреазы (ген *ureAI*), фактор адгезии (ген *hpaA*), супероксиддисмутаза (ген *sodA*), вакуолизирующий цитотоксин (ген *vacA*) и каталаза (ген *catA*) [12]. Уреазы действуют как токсин, разрушая мочевину, входящую в состав пищи. При этом образуется аммиак, повреждающий эпителиоциты желудка.

11. Утверждают, будто у *Hp* в желудке нет конкурентов, — только *Hp* благодаря их уникальной способности к рекомбинантным мутациям сумели приспособиться к существованию в резко кислой среде желудка. В случае обнаружения другой микрофлоры ее считают транзитной, неспособной колонизировать желудок.

12. Главным резервуаром *Hp*-инфекции является человек, а основным путем инфицирования — фекально-оральный. В окружающей среде (почве, воде) обнаружить *Hp* пока не удалось.

13. *Hp* отличаются особой склонностью к изменчивости — генетическому полиморфизму, в связи с чем их часто именуют “хамелеоном”.

14. В 1989 году Н. Vowet выяснил, что геном *Hp* имеет циркулярную структуру и состоит из 1 667 867 генов; им была предпринята попытка установить последовательность генов в геноме *Hp* [11].

Представим научные факты и аргументы, опровергающие ведущую роль *Hp*-инфекции в развитии основных гастроудоденальных заболеваний.

1. Среди инфицированных *Hp* людей различные

заболевания развиваются менее, чем у 1%, а 70% людей, у которых обнаруживают *Нр*, — это здоровые бактерионосители [9]. Известный микробиолог С.В. Сидоренко утверждает: “Широкое распространение *Нр*-инфекции среди лиц без признаков патологии — это весомый аргумент, опровергающий ведущую роль *Нр* в развитии гастродуоденальных заболеваний” [10].

2. Мы провели исследование микрофлоры, колонизирующей желудок, чтобы выяснить, действительно ли у *Нр* в желудке нет конкурентов, или это суждение ошибочно. Мы изучили микробный пейзаж желудка современными методами микробиологического исследования (в соавторстве с микробиологом — доктором медицинских наук Ю.А. Захаровой). Было обследовано 2 группы больных, в том числе с острым и хроническим гастритом или язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Первую группу составили 62 пациента, среди которых было 54,1% женщин и 45,9% мужчин в возрасте $46,2 \pm 3,6$ лет. Прицельную биопсию (3 образца) осуществляли из антрума желудка стерильными щипцами гастрофиброскопа после предварительной обработки ротовой полости антисептиком. Исходный микробиологический посев полученного материала производили на специальные питательные среды, в том числе на две чашки Петри геликобактерного агара с биодобавками (BioMerieux). Один образец биоптата помещали в полужидкую питательную среду СКС с целью визуализации роста микрофлоры, включая трудно культивируемые формы. Осуществляли качественное определение аэробной, факультативно-аэробной и анаэробной микрофлоры и грибов рода *Candida*.

При остром и хроническом гастрите различные бактерии колонизировали желудок в $82,1 \pm 7,2\%$ случаев, в том числе в виде микробных ассоциаций — в 55,7%. Было выявлено присутствие 105 видов бактерий. Чаще других определялись *Streptococcus* spp. — в 52,5% случаев, *Staphylococcus* spp. — в 23,0%, грибы рода *Candida* — в 19,7%. *Нр* были выявлены в 18,0% случаев. Частота выявления анаэробов была невысокой: *Peptostreptococcus* spp. — в 11,5% случаев, *Enterobacteriaceae* и *Corynebacterium* spp. — по 9,8%. Частота обнаружения остальных представителей микрофлоры не превышала 6,6% и в сумме составила 24,9%. Наиболее высокой оказалась степень колонизации антрума желудка у *Haemophilus* spp. — 5,0 lg КОЕ/г и *Streptococcus* spp. — 4,4 lg КОЕ/г. В среднем концентрация микробов в желудке при остром и хроническом гастрите составила 3,4 lg КОЕ/г. Выделенная микрофлора обладала, как правило, адгезивностью и в значительной части случаев — инвазивностью (в отличие от *Нр*) и патогенными свойствами (45,5%), в том числе уреазной активностью (27,3%) [12,13].

Во второй группе мы изучили бактериальный состав желудка и двенадцатиперстной кишки у 42 больных ЯБ в фазе рецидива, в том числе 57,1% мужчин и 42,9% женщин в возрасте в среднем $52,9 \pm 3,8$ года. Условия проведения исследований микрофлоры были аналогич-

ны таковым в предыдущей группе. Биопсия проводилась в периульцерозной зоне в желудке и в луковице двенадцатиперстной кишки. Рост микрофлоры был получен в 90,5% случаев, в том числе в виде микробных ассоциаций — в 69,4%. Всего было выделено 93 бактерии. Чаще других встречались *Streptococcus* spp. — у 57,1% пациентов в концентрации 3,1 lg КОЕ/г, *Staphylococcus* spp. — у 23,8% в концентрации 2,2 lg КОЕ/г, грибы рода *Candida* — у 40,5% в концентрации 1,5 lg КОЕ/г, *Corynebacterium* spp. и *Neisseria* spp. — по 7,1% в концентрации 2,3 и 4,3 lg КОЕ/г, соответственно. *Нр* были выделены в 52,4% случаев в концентрации 3,0 lg КОЕ/г. Наиболее высокая концентрация отмечена у *Haemophilus* spp. (5,0 lg КОЕ/г) и *Neisseria* spp. (4,3 lg КОЕ/г). В среднем концентрация микробных клеток в периульцерозной зоне у больных ЯБ составила 2,7 lg КОЕ/г, т.е. оказалась невысокой [13]. При изучении вирулентных свойств выделенной микрофлоры в 27,3% случаев была установлена их уреазная активность, в 36,6% — наличие природных или приобретенных в процессе адаптации к агрессивной среде желудка патогенных свойств, в 45,5% — резистентность к действию различных антибактериальных средств, используемых для эрадикации *Нр*. В целом, признаки патогенности определялись у 56,4% выделенных бактерий.

Все бактерии, колонизирующие желудок у больных ХГ и ЯБ, обладали адгезивностью, а значительная часть из них — инвазивностью (в отличие от *Нр*) и патогенными свойствами. Это дает основание отнести их не к транзитной, а к мукозной микрофлоре (М-микрофлоре), способной вызвать развитие воспалительно-эрозивно-язвенных поражений желудка наряду с *Нр* и независимо от них.

Таким образом, у больных ХГ и ЯБ определяется не геликобактериоз, а дисбактериоз. Аналогичные или близкие результаты были получены в последнее время и у нас в стране [14], и за рубежом [15,16]. Авторами было установлено, что основной микрофлорой, колонизирующей желудок при его заболеваниях, являются стрептококки, превателла, фузобактерии. Эти данные были получены при изучении бактериального состава желудка методами глубокого секвенирования амплифицированной 16S rRNA (клонирование). В общей сложности было выявлено 127 флотипов и 5 доминирующих родов (*Streptococcus*, *Prevatella*, *Fusobacterium*, *Rothia*, *Veilonella*).

В 2015 г. группа известных гастроэнтерологов из Японии, Голландии, США, Германии и Италии разработали новую этиологическую классификацию ХГ, назвав ее “Киотским консенсусом”. В ней впервые на официальном уровне было признано, что в этиологии ХГ, помимо *Нр*, играют роль и другие бактерии (энтерококки, микобактерии и др.), вирусы (энтеровирус, цитомегаловирус), патогенные грибы (мукоормикоз, кандидоз, гистоплазмоз), паразиты (криптоспоридии, стронгилоидоз, анисакиаз), лекарства (нестероидные противовоспалительные препараты и др.), алкоголь, радиация, химические вещества, ряд специфических

причин (лимфобластный ХГ, болезнь Менетрие – гигантский гипертрофический гастрит, аллергический ХГ, эозинофильный ХГ, ХГ при саркоидозе, системных васкулитах, болезни Крона – Крон-гастрит). Было признано, что при бактериальном ХГ наблюдается взаимодействие Нр с другой бактериальной микрофлорой, колонизирующей желудок [17,18].

Вместе с тем, в Киотском консенсусе по-прежнему основной причиной ХГ называют Нр. В этом для нас нет ничего удивительного, поскольку в состав его соавторов входят Р. Malfertheiner (Германия) и D.Y. Graham (США) – наиболее ортодоксальные адепты концепции о ведущей роли Нр-инфекции в развитии гастроуденальных заболеваний.

Нр-инфекция и язвенная болезнь

Со времени первого описания язвенной болезни Ж. Крювелье (J. Cruveilhier, Франция) в 1830–1842 гг. остро стоял вопрос о ее этиологии. Ж. Крювелье писал: *“Причины образования “круглой язвы желудка” покрыты мраком неизвестности”*. В 1949 г. один из наиболее известных учеников В.П. Образцова – М.М. Губергриц, выступая с докладом на Всесоюзном съезде терапевтов, назвал ЯБ *“таинственной незнакомкой”*, имея в виду загадочную незнакомку из знаменитого одноименного стихотворения А.А. Блока [19]. Спустя 20 лет (1969 г.), О.С. Радбиль, продолжая тот же образный ряд, писал: *“Мы приподняли вуаль, но еще не заглянули незнакомке в лицо”* [20].

После “открытия” Нр появилась концепция об инфекционной этиологии ЯБ, которая, к сожалению, доминирует до сих пор, хотя не имеет убедительного научного обоснования.

1. Как известно, для признания микроорганизма (бактерии) этиологическим фактором заболевания (в данном случае ЯБ) необходимо его соответствие трем требованиям (“триаде”) Р. Коха: (1) микроб-возбудитель болезни должен быть всегда обнаружен в организме больного, страдающего ЯБ; (2) микроб-возбудитель может быть взят у больного и культивироваться вне его; (3) микроб, полученный от больного и выделенный в чистой культуре, при введении его в организм восприимчивого индивидуума должен вызывать у него соответствующее заболевание (ЯБ). Как было установлено, Нр, как предполагаемый этиологический фактор ЯБ, не соответствует двум из трех обозначенных требований – первому и третьему.

2. В последние 15–20 лет было доказано, что помимо ЯБ, ассоциированной с Нр-инфекцией, со значительной частотой встречается Нр-негативная ЯБ, при которой использование даже нескольких диагностических методов идентификации Нр не выявляет их присутствия. Нр-негативные формы ЯБ выявляют с частотой 38% среди дуоденальных язв и 56% – желудочных. В США Нр-негативные формы ЯБ встречались в диапазоне от 39% до 52% случаев, в Австралии – в 45% [9]. Клиническая характеристика Нр-негативных и Нр-позитивных форм ЯБ отличается незначительно, а

исходы достоверно хуже после эрадикации Нр, особенно после использования схем эрадикации с антибиотиками [19,20]. В связи с установлением возможности развития ЯБ без всякого участия Нр известный постулат D.Y. Graham *“Нет Нр – нет ЯБ”* [21] был признан ошибочным, и его заменили на более корректный: *“Нет Нр – нет Нр-ассоциированной ЯБ”*, признающий существование Нр-негативных форм заболевания [22].

3. Один из “первооткрывателей” Нр В.Ж. Marshall, чтобы доказать этиологическую роль Нр при ЯБ, ввел себе в желудок концентрированную суспензию чистой культуры Нр (10⁹ микробных тел). Через 7–10 дней у него развилась типичная клиническая картина острого гастрита (а не ЯБ), которая вскоре исчезла без всяких последствий. Другие добровольцы, повторившие эксперимент с самозаражением культурой Нр, получили аналогичный результат [23]. Выдающийся российский патолог И.В. Давыдовский (1887–1968 гг.) утверждал: *“Причина, которая не действует, не есть вовсе причина”* [24].

4. Инфекционной концепции происхождения ЯБ противоречит и тот факт, что без всякого лечения язва самопроизвольно рубцуется в течение 4–5 недель, несмотря на присутствие в желудке Нр. В.Х. Василенко отметил, что *“язвы заживают при лечении, без лечения и даже “вопреки” лечению”* [25].

Не находит объяснения с точки зрения инфекционной концепции этиологии ЯБ (Нр) то, что при рецидиве болезни образуется, как правило, одиночная язва, а не множественные эрозивно-язвенные поражения, а течение ЯБ характеризуется спонтанной цикличностью со сменой рецидивов и ремиссий [4,7].

5. Опровергает этиологическую роль Нр при ЯБ и такой важнейший факт, как отсутствие положительных сдвигов в ее распространении в большинстве стран мира, несмотря на эрадикацию Нр. Даже такой убежденный сторонник ведущей этиологической роли Нр при ЯБ, как И.В. Маев, в статье, посвященной современным тенденциям в изучении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки, вынужден был признать: *“Несмотря на уже многолетнюю активную борьбу с Нр-инфекцией, распространенность ЯБ в нашей стране и в большинстве стран мира не снижается; стабильно высокой (на уровне 10%) остается и частота ее грозных осложнений (кровотечение, пенетрация, перфорация)”* [26]. Следовательно, проводившаяся на протяжении последних 20 с лишним лет активная антибактериальная терапия, направленная на уничтожение Нр и излечение ЯБ, оказалась безрезультатной! Так, в США состоит на учете более 4 млн больных ЯБ, протекающей с ежегодными рецидивами, и их число за последние годы не снижается, а растет [27]. Известный сторонник ведущей роли Нр в происхождении гастроуденальных заболеваний В.А. Исаков (ведущий автор монографии *“Хеликобактериоз”*, М., 2003) в своей докторской диссертации, посвященной ЯБ (Москва, 2000) подтверждает: *“Доказать этиологическую роль Нр при ЯБ пока не удалось”* [28].

Таким образом, приведенные бесспорные научные факты и аргументы дают достаточно оснований утверждать, что ЯБ – это не инфекционное (Hр), а идиопатическое (с неизвестной этиологией) гастроэнтерологическое заболевание. Еще Е.М. Тареев констатировал: *“Инфекционная концепция является постоянно действующим “магнитом”, который отвлекает врачей и крупных ученых от неинфекционного агента”* [29].

6. Участвуют ли Hр в патогенезе ЯБ? Мы на протяжении нескольких десятилетий изучали патогенез ЯБ, еще в 1994 г. опубликовав нашу концепцию ее патогенеза и саногенеза [30], которая за прошедшие годы была дополнена лишь некоторыми деталями [27,31]. Мы рассматриваем ЯБ как общее заболевание, в развитии которого участвуют генетические факторы (отягощенная по ЯБ наследственность); психоэмоциональные и психосоциальные стрессовые воздействия; иммунодефицитное состояние; вегетативная дисфункция; оксидативный стресс и местные патогенетические воздействия. В то же время сторонники инфекционной концепции (Hр) считают ЯБ местным патологическим процессом, о чем свидетельствует еще один постулат D.Y. Graham: *“ЯБ должна рассматриваться как местное проявление бактериальной инфекции – Hр”*.

Наследственное предрасположение к ЯБ передается аутосомно-рецессивным путем. По данным модельного анализа, развитие ЯБ связано с генетическими факторами в 39% случаев (в диапазоне от 32 до 47%). Среди маркеров наследственной отягощенности по ЯБ нами установлено значение гиперпепсиногемии-1; увеличения массы обкладочных клеток желудочных желез; “несекреторный статус” (неспособность выделять со слюной агглютиногены крови системы АВН); особый фенотип крови по Lewis; особенности дерматоглифики и др. [32,33].

Значение психоэмоциональных и психосоциальных факторов в патогенезе ЯБ подтверждается резким учащением ЯБ и ее грозных осложнений (кровотечение, пенетрация, перфорация) во время войны, экономической депрессии и т.п. Такие психические переживания, как страх, тревога, отчаяние и другие стрессовые ситуации, также способствуют развитию ЯБ. Как показали наши исследования, у пациентов с ЯБ уже в детском возрасте отмечаются нарушения межличностных связей, эмоциональная депривация, что проявляется в зрелые годы негибкостью реагирования на предъявляемые к ним требования, отсутствием навыков конкурентной борьбы. В структуре личности больных ЯБ было отмечено превалирование циклоидных и эпилептоидных черт; реже встречались эмотивный и демонстративный (эмоционально неуравновешенный) типы [35]. В.Х. Василенко утверждал: *“Одни люди “живут сердцем” и страдают стенокардией и инфарктом миокарда; другие “живут желудком” и являются кандидатами на ЯБ”* [25,35].

При изучении иммунного статуса больных ЯБ нами были установлены нарушения, характерные для комбинированных форм вторичного иммунодефицита с пре-

имущественным угнетением Т-клеточного звена иммунитета, а также неэффективность процессов дезинтеграции микробного антигена в фагоцитирующих клетках [36].

Еще одним фактором патогенеза ЯБ является активация процессов свободнорадикального окисления липидов (СРОЛ) – оксидативный стресс, сопровождающийся инактивацией сульфгидрильных групп (SH) ферментов, гормонов и клеточных рецепторов, а также высвобождением тучными клетками гистамина [37].

Известный гастроэнтеролог-морфолог Л.И. Аруин, будучи сторонником инфекционной концепции происхождения ЯБ, был вынужден признать: *“Всякая попытка обнаружить какой-либо один этиологический или патогенетический фактор (решающее звено), ответственный за развитие ЯБ, обречена на неудачу”* [38].

Выдающийся клиницист М.П. Кончаловский еще в 1922 году так высказался по поводу происхождения ЯБ: *“Язва не есть местная болезнь слизистой оболочки, а есть болезнь всего организма”*, в связи с чем предложил именовать ее “язвенной болезнью” [39]. Это предложение нашло понимание и у зарубежных гастроэнтерологов, использующих термины *“gastric and duodenal ulcer disease”* (англ.) и *“Ulkuskrankheit”* (нем.).

По мнению В.Х. Василенко: *“ЯБ является местным выражением каких-то общих нарушений”*, с чем трудно не согласиться [40].

Местными факторами патогенеза ЯБ являются: (1) нарушения регионарного кровотока в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки, возникающие в результате повышения сосудистого тонуса, уменьшения притока артериальной крови и веностаза [37]; (2) повышенная ацидопептическая активность желудочного сока; (3) колонизация желудка патогенной мукозной микрофлорой, включая Hр. При этом необходимо отметить, что повышенная ацидопептическая активность желудочной секреции – это облигатный фактор патогенеза ЯБ (*“нет кислоты – нет язвы”*), а колонизация желудка Hр – факультативный, так как ЯБ может развиваться и без всякого участия Hр (Hр-негативные формы ЯБ) [7,41].

Hр-инфекция и рак желудка

РЖ занимает одно из ведущих мест в структуре онкологических заболеваний, уступая лишь раку легких и колоректальному раку. РЖ ежегодно является причиной смерти 1 млн людей во всем мире.

Сторонники концепции о ведущей роли Hр в происхождении различных гастродуоденальных заболеваний связывают развитие РЖ с особым типом Hр-ассоциированного ХГ, который они именуют “ХГ ракового типа”. Мы считаем выделение “ХГ ракового типа” неприемлемым, прежде всего из деонтологических соображений, а также в связи с редкостью развития РЖ при контаминации желудка Hр – не более 1% [42,43].

Согласно теории Р. Correa (США), РЖ – это многофакторный и многоступенчатый процесс, растянутый во времени. Этот процесс характеризуется определен-

ной последовательностью событий: антральный неатрофический гастрит – тотальный атрофический гастрит – мультифокальный атрофический гастрит – кишечная метаплазия – эпителиальная дисплазия – РЖ [44,45], получивших наименование “каскада Соггеа”.

По данным эпидемиологических исследований, у Нр-инфицированных людей РЖ развивается в 1,4–4,2 раза чаще, чем в общей популяции [43]. Эти данные стали основанием для признания в 1994 г. Нр канцерогеном 1-го класса Международным агентством по изучению рака (International Agency for Research on Cancer – IARC) при ВОЗ. Имеется ли для этого достаточно убедительных оснований?

Как известно, “после этого” не значит “вследствие этого”. Как мы уже указали, РЖ при колонизации желудка Нр развивается только в 1% случаев, а среди населения Индии и Африки, где инфицированность населения Нр достигает 90–95%, РЖ диагностируют значительно реже, чем в Западной Европе и США, где распространенность Нр не превышает 35–50% [44].

Было установлено, что Нр непосредственно не участвуют в развитии РЖ, не вырабатывают мутагенных и канцерогенных веществ [46], поэтому нет оснований рассматривать бактерию в качестве истинного канцерогена. Возможно, она является коканцерогеном [9,43], но и это требует доказательств.

Важно подчеркнуть, что в исследованиях было установлено, что Нр-инфекция повышает риск развития только дистального (пилороантрального) РЖ, а проксимальный (кардиальный) РЖ не связан с Нр. Более того, колонизация Нр антрума желудка, особенно их *сagA*-положительными штаммами, каким-то образом препятствует развитию кардиального РЖ и рака нижней трети пищевода, выполняя протективную функцию [47]. В связи с этим М.Ж. Власег высказал мнение, что “*Существует некий баланс между отрицательным и положительным действием Нр на человека*” [48]. РЖ может развиваться и при аутоиммунном ХГ (тип А), не связанном с Нр-инфекцией, который нередко сочетается с мегалобластной анемией (Аддисона–Бирмера).

При РЖ Нр в желудке обнаруживают редко. Преобладают, как правило, анаэробы, нарастает количество *Streptococcus*, *Veilonella*, *Leptotrichia* [16]. Описаны и другие более важные кофакторы РЖ. Так, РЖ непосредственно связан с мутацией или депрессией онкогенов, ответственных за развитие РЖ, в частности с канцерогеном метилнитронитрозогуанидином (MNNG) [49], даже малые дозы которого вызывают развитие РЖ.

Недавно была поколеблена справедливость “каскада Соггеа”, считающего развитие атрофического ХГ обязательной стадией канцерогенеза. В сообщении М.А. Лея и соавт. на рабочем совещании Европейской группы по изучению Нр-инфекции (Любляна, 2012 г.) было отмечено, что у большинства пациентов с РЖ определяются нормальные уровни пепсиногена-1 и пепсиногена-2, а, следовательно, у них отсутствует атрофический процесс в желудке. Эти данные нашли подтверждение и в докладе М. Verbanova и соавт., которые

показали, что РЖ не коррелирует с выраженностью атрофии и кишечной метаплазии в желудке по системе OLGА [50].

Изучение данных о роли Нр в развитии РЖ послужило основанием для Th. Rokkas (Греция) высказать следующее суждение: “*Взаимосвязь между инфекцией Нр и последующим развитием РЖ остается неясным эпидемиологическим парадоксом*” [51].

Ведущие российские хирурги-гастроэнтерологи (А.Ф. Черноусов и др.) не признают значения Нр в развитии РЖ [52].

В связи с рекомендацией “группы Маастрихта” проводить эрадикацию Нр с целью профилактики РЖ французский гастроэнтеролог J. Personnet не без иронии заметил: “*Этими исследованиями пытаются доказать, будто в эру расшифрованного генома человека можно излечить РЖ с помощью антимикробной терапии*” [52]. Даже Р. Соггеа задается вопросом: “*Возможна ли профилактика РЖ?*”.

Прав был известный патолог В.В. Серов, упрекая российских ученых: “*Некоторые принципиальные положения отечественные ученые рассматривают “под гипнозом” зарубежных авторов*”.

“Маастрихтский консенсус” (МК) и клиническая оценка его рекомендаций

В 1997 г. в г. Маастрихт (Голландия) группа европейских гастроэнтерологов во главе с Р. Malfèrtheiner (Германия) провела конференцию с участием 63 гастроэнтерологов из 19 стран Европы и отдельных представителей из Канады, США и Японии. Итогом ее работы стали рекомендации по диагностике и лечению Нр-ассоциированных заболеваний, а также показаниям к эрадикационной терапии, которые стали именовать “Маастрихтским консенсусом” – МК. В 2002 году состоялась “МК-2” с участием 76 гастроэнтерологов из 28 стран. Однако рекомендации были одобрены только 70% его участников, так что консенсуса достигнуто не было. В 2005 г. состоялась “МК-3” во Флоренции (Италия), в 2010 г. – “МК-4” и в 2015 г. – “МК-5”, также проходившие во Флоренции [53,54]. Фактически руководящая группа “МК” монополизировала право определять показания, методы диагностики и лечения Нр-ассоциированных заболеваний.

Результаты использования в клинической практике рекомендаций “МК” за прошедшие 20 с лишним лет оказались, с нашей точки зрения, плачевными. Основными недостатками этих рекомендаций являются следующие:

1. Авторы “МК” произвольно, без научных обоснований, расширили показания для эрадикации Нр, включив в их перечень, помимо ХГ, ЯБ и РЖ, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), синдром функциональной (гастродуоденальной) диспепсии и так называемую гастропатию, индуцированную длительным приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), а также рекомендовали проводить эрадикацию Нр у здоровых бактерионосителей

лей (“по желанию пациента”). При этом они проигнорировали многочисленные исследования, опровергающие целесообразность эрадикации *H.p.* у больных ГЭРБ, синдромом функциональной диспепсии и т.н. НПВП-гастропатией (НПВП-гастритом). Что касается рекомендации проводить эрадикацию *H.p.* у здоровых бактерионосителей “по желанию пациента”, то мы считаем, что возлагать решение вопроса о проведении эрадикационной терапии (*H.p.*) на людей, не имеющих медицинского образования, недопустимо.

2. В основу стратегии и тактики анти-*H.p.*-терапии был положен ошибочный постулат D.Y. Graham “Хороший *H.p.* – мертвый *H.p.*” и поставлена задача тотального уничтожения *H.p.* (*test and treat strategy: выявлять и ликвидировать*). Пауль Эрлих утверждал: “Микробы непобедимы!”

3. Составители “МК” произвольно установили низкий рубеж эффективности эрадикационной терапии – 80%, допускающий выживание до 20% этих бактерий. Но совершенно очевидно, что эти 20% выживших после курса эрадикации – это бактерии, которые приобрели резистентность к действию используемых для их уничтожения антибактериальных средств, и после ликвидации чувствительных к ним штаммов *H.p.* дадут потомство, не восприимчивое к проводимому лечению.

4. В течение 20 с лишним лет для эрадикации *H.p.* рекомендуются в сущности одни и те же антибактериальные средства (кларитромицин, амоксициллин, метронидазол) в сочетании с ингибитором протонной помпы (ИПП). При этом игнорируется известная закономерность: чем чаще используют одно и то же антибактериальное средство, тем быстрее развивается к нему резистентность бактерий. И действительно, резистентность *H.p.* к используемым для их эрадикации антибактериальным препаратам неуклонно растет и уже достигла критического уровня. Так, к кларитромицину резистентность *H.p.* варьируется от 23,1 до 36,1%, к амоксициллину – от 26 до 36,3%, к метронидазолу – от 40,7 до 65% [54,55] и продолжает увеличиваться. При этом нарастает как первичная резистентность *H.p.*, которая всегда является следствием предшествующего лечения конкретными антибактериальными препаратами, так и вторичная резистентность, обусловленная приобретенной мутацией бактерии (*H.p.*), вызванной антибиотиком.

Только в “МК-4” (Флоренция, 2010 г.) ее авторы, под влиянием неопровержимых фактов, были вынуждены сделать важные признания [7,54]:

1. При синдроме функциональной диспепсии эрадикация *H.p.* вызывает полное и длительное устранение симптомов у 1 (8,3%) из 12 пациентов, а по данным “Римских критериев”, посвященных функциональным гастроэнтеральным расстройствам, использование плацебо при этом состоянии эффективно в 20–40% случаев и более!

2. “*H.p.* не влияют на тяжесть, частоту симптомов и эффективность лечения при ГЭРБ, а эпидемиологические исследования демонстрируют отрицательную корреляцию

между распространенностью *H.p.* и ГЭРБ и аденокарциномой пищевода”. Иначе говоря, после эрадикации *H.p.* число больных ГЭРБ и аденокарциномой пищевода возрастает! По данным A.P. Weston и соавт. (2000 г.), после курса эрадикации *H.p.* частота ГЭРБ и аденокарциномы пищевода увеличивается в 2 раза! [56].

3. Эрадикация *H.p.* сама по себе не устраняет риска образования эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, индуцированных приемом НПВП (*в отличие от ИПП – Я.Ц.*)

4. После эрадикации *H.p.* улучшаются функциональные возможности тела желудка, но насколько это связано с регрессией атрофии, остается спорным. Убедительных доказательств, что эрадикация *H.p.* ведет к регрессии кишечной метаплазии в желудке, пока не получено.

5. Диагностическая ценность антигенного стул-теста сопоставима с уреазным дыхательным тестом. Поскольку, как было нами установлено, мукозная микрофлора желудка (помимо *H.p.*) также обладает уреазной активностью, уреазные тесты идентификации *H.p.* не могут считаться достоверными.

6. Пока недостаточно доказательств ассоциации *H.p.* с другими внежелудочными заболеваниями, включая сердечно-сосудистые и неврологические [7,54].

Несмотря на эти вынужденные признания, никаких изменений в показаниях для эрадикационной терапии не последовало. Кроме того, для нас неприемлем тот факт, что авторы МК при всех заболеваниях, ассоциированных с *H.p.*, рекомендуют стандартное лечение с использованием ИПП и комплекса антибактериальных средств, игнорируя необходимость индивидуализированного (персонализированного – прецизионного) лечения, воздействующего на различные механизмы развития заболевания. Г.А. Захарьин утверждал: “Главное правило при назначении лечения – соблюдение метода индивидуализирования” [55]. Мы, например, при лечении больных ЯБ в фазе рецидива используем (по показаниям) психотропные средства, в том числе антидепрессанты, иммуномодуляторы, антиоксиданты и др.

В последнее время было установлено, что бронхиальная астма, кожные аллергические реакции, ожирение учащаются после эрадикации *H.p.*, особенно у детей [57,58].

M.J. Blaser считает, что “В зависимости от обстоятельств, *H.p.* могут себя вести как комменсалы или даже как симбионты, являясь компонентом нормальной микрофлоры желудка, но в определенных условиях могут выступать и в качестве патогена” [59,60]. Выступая на гастронеделе в США (2014 г.), он красноречиво назвал свой доклад: “*H.p.*: друг или враг?”. В 1962 г. эколог T. Rosebury предложил термин “амфибиоз”, отражающий взаимоотношения между человеком и микробом, которые могут быть как симбионтными, так и патогенными, в зависимости от конкретных обстоятельств, прежде всего от состояния иммунной системы организма (при наличии иммунодефицита) [62].

Мы полагаем, что консенсусы противоречат основным принципам медицины, основанной на доказательных данных, поскольку не предусматривают использования таких важнейших элементов познания, как логика клинического мышления, анализ и синтез (обобщение) фактических данных. Врач становится не самостоятельно мыслящим исследователем, а простым техническим исполнителем предложенных рекомендаций, что в корне противоречит основным принципам врачебной деятельности [7,61].

Конфликт интересов: нет.

- Blaser MJ, Falkow S. Исчезающая микробиота (пер. с англ.). Клин фармакол тер, 2014;4:7–16. [Blaser MJ, Falkow S. Disappearing microbiota. Klinicheskaja farmakologija i terapija = Clin Pharmacol Ther 2014;4:7–16].
- Циммерман Я.С. Гастроудуodenальные заболевания и *Helicobacter pylori*-инфекция: общее обозрение проблемы. Клин мед 2009;5:9–15. [Timmerman YaS. Gastroduodenal diseases and *Helicobacter pylori* infection: General review of the problem. Klinicheskaja medicina 2009;5:9–15 (in Russ.)].
- Циммерман Я.С. Действительно ли “открытие” *Helicobacter pylori* стало “революцией в гастроэнтерологии”? Клин мед 2013;8:13–21 [Timmerman YaS. Has the “discovery” of *Helicobacter pylori* actually made “revolution in gastroenterology”? Klinicheskaja medicina 2013;8:13–21 (in Russ.)].
- Циммерман Я.С. Антибактериальная терапия и ее влияние на эндоэкологическую систему “макроорганизм – эндосимбиотные бактерии” (на примере *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний). Клин фармакол тер 2015;2:5–12. [Timmerman YaS. Effect of antibacterial treatment in interrelationship between human organism and endosymbionts in context of *Helicobacter pylori*-associated disease. Klinicheskaja farmakologija i terapija = Clin Pharmacol Ther 2015;2:5–12 (in Russ.)].
- Циммерман Я.С. Дискуссия по поводу статьи проф. И.В. Маева и соавт. “Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori*”. Клин мед 2014;5:74–8. [Timmerman YaS. Comment on the article “Clinical significance of *Helicobacter pylori* infection” by I.V. Maev et al. Klinicheskaja medicina 2014; 5:74–8 (in Russ.)].
- Циммерман Я.С. Стойкие заблуждения современной гастроэнтерологии. Клин фармакол тер 2016;5:5–13. [Timmerman YaS. Persistent misconceptions of the modern gastroenterology. Klinicheskaja farmakologija i terapija = Clin Pharmacol Ther 2016;5:5–13 (in Russ.)].
- Циммерман Я.С. Маастрихтский консенсус–4 (2010): основные положения и комментарии к ним. Клин мед 2012;9:28–34. [Timmerman YaS. Maastriicht consensus–4” (2010): main provisions and comments. Klinicheskaja medicina 2012;9:28–34. (in Russ.)].
- Циммерман Я.С. Проблемы растущей резистентности микроорганизмов к антибактериальной терапии и перспективы эрадикации *Helicobacter pylori*. Клин мед 2013;6:14–20. [Timmerman YaS. The problem of growing resistance of microorganisms to antibiotic therapy and prospects for *Helicobacter pylori* eradication. Klinicheskaja medicina 2013;6:14–20. (in Russ.)].
- Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. М., 2003 [Isakov VA, Domaradskij IV. Helicobacteriosis. Moscow, 2003. (in Russ.)].
- Сидоренко С.В. Диагностика и лечение инфекций, вызываемых *Helicobacter pylori*. В кн.: Инфекции в амбулаторной практике. М., 2002: 125–140. [Sidorenko SV. Diagnosis and treatment of infections caused by *Helicobacter pylori*. In: Infections in outpatient practice. M., 2002:125–40 (In Russ.)].
- Bower H. Sequencing of *Helicobacter pylori* will radically alter research. Int J Syst Bacteriol 1997;7:105:383–6.
- Blaser MJ, Atherton JC. *Helicobacter pylori* persistence: Biology and disease. J Clin Invest 2004;113:321–3.
- Циммерман Я.С., Захарова Ю.А., Ведерников В.Е. Микрофлора слизистой оболочки желудка, ее свойства и роль в развитии острого и хронического гастрита. Клин мед 2012;11:39–44. [Timmerman YaS, Zakharova YuA, Vedernikov VE. The microflora of the gastric mucosa, its properties and role in the development of acute and chronic gastritis. Klinicheskaja medicina 2012;11:39–44 (in Russ.)].
- Чернин В.В., Червинец В.М., Базлов С.Н. Место *Helicobacter pylori* в нормо-микробиоценозе и дисбактериозе мукозной микрофлоры эзофагогастроудуodenальной зоны, развитии язвенной болезни, хронического гастрита и эзофагита. Экспер клин гастроэнтерол 2016;2:79–86. [Chernin VV, Chervinets VM, Bazlov SN. The role of *Helicobacter pylori* in normomicrobiocenosis and esophagogastroduodenal zone in the cases of peptic ulcer, chronic gastritis and esophagitis. Experimentalnaya i klinicheskaja gastroenterologia 2016;2:79–86 (in Russ.)].
- Li XX, Wong GR, To KF et al. Bacterial microflora profiling in gastritis without *Helicobacter pylori* infection in non-steroidal anti-inflammatory drug use. PLoS One 2009;4(11):e7985.
- Wu WM, Yang YS, Peng IN. Microflora in the stomach – new insights. J Dig Dis 2014;15(2):54–61.
- Sirano K, Jack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut 2015;64:1–15.
- Циммерман Я.С. Киотский консенсус: новая этиологическая классификация хронического гастрита и ее обсуждение. Клин мед 2017;2:181–8. [Timmerman YaS. Kyoto consensus – the new etiological classification of chronic gastritis and its discussion. Klinicheskaja medicina 2017;2:181–8 (in Russ.)].
- Губергриц М.М. К клинике язвенной болезни. В кн.: Избранные труды. Киев, 1959:337–52. [Gubergrits MM. Clinic of peptic ulcer. In: Selected Works. Kiev, 1959:337–52 (In Russ.)].
- Радбиль О.С. Язвенная болезнь и ее лечение. Казань, 1969. [Radbil OS. Peptic ulcer disease and treatment, Kasan, 1969 (in Russ.)].
- Graham DY. *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease. Gastroenterology 1989;96(Suppl):615–25.
- Tytgat JNJ. No *Helicobacter pylori*, no *Helicobacter pylori* associated peptic ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther 1995;9(Suppl. 1):52–4.
- Morris A, Nickolson J. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* cause gastritis and raised fasting gastritis pH. Am J Gastroenterol 1987;82(3):192–9.
- Давыдовский И.В. Проблемы причинности в медицине. Этиология. М., 1962. [Davydovsky IV. Problemy of causality in medicine. Etiology. Moscow, 1962 (in Russ.)].
- Василенко В.Х., Гребенев А.Л., Шептулин А.А. Язвенная болезнь (современные представления о патогенезе, диагностике, лечении). М., 1987 [Vasilenko VKh, Grebenev AL, Sheptulin AA. Peptic ulcer disease (current views about pathogenesis, diagnosis, treatment). Moscow, 1987 (in Russ.)].
- Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г., Андреев Д.Н. Важные практические результаты и современные тенденции в изучении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. Российский журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012;4:17–27. [Maev IV, Samsonov AA, Andreev NG, Andreev DN. Important practical results and current trends in the study of the gastric and duodenal diseases. Russ J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2012;4:17–27 (In Russ.)].
- Циммерман Я.С. Этиология, патогенез и лечение язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori*-инфекцией: состояние проблемы и перспективы. Клин мед 2006;3:9–19. [Timmerman YaS. The etiology, patho genesis and treatment of *Helicobacter pylori* associated peptic ulcer: the status of the problem and the prospects. Klinicheskaja medicina 2006;3:9–9. (in Russ.)].
- Исаков В.А. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с *Helicobacter pylori*: диагностика, патогенез, лечение. Автореф. докт. дисс. М., 2000.
- Мухин Н.А. Некоторые клинические аспекты проблемы этиологии внутренних болезней. Клин мед 2000;8:7–11. [Mukhin NA. Clinical aspects of the problem of etiology of internal disease. Klinicheskaja medicina 2000;8:7–11 (In Russ.)].
- Циммерман Я.С. Концепция патогенеза язвенной болезни (обоснование). Клин мед 1994;4:65–7. [Timmerman YaS. The concept of pathogenesis of peptic ulcer disease (rationale). Klinicheskaja medicina 1994;4:65–7 (in Russ.)].
- Циммерман Я.С. Язвенная болезнь: актуальные проблемы этиологии, патогенеза, дифференцированного лечения. Клин мед 2012;8:11–9. [Timmerman YaS. Ulcer disease: challenging problems of etiology, pathogenesis, differential treatment. Klinicheskaja medicina 2012;8:11–9 (in Russ.)].
- Циммерман Я.С. Оносова Е.А., Циммерман И.Я. Изучение генетических маркеров язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Клин мед 1989; 5:73–7. [Timmerman YaS., Onosova EA., Timmerman IYa. Study of genetic markers of duodenal ulcer. Klinicheskaja medicina 1989;5:73–7 (in Russ.)].
- Saudocani P, Hein HO, Gyntelber F. Genetic and lifestyle determinants of peptic ulcer: A study of 3387 men aged 34 to 74 years. Scand J Gastroenterol 1999; 34:12–7.
- Василенко В.Х. Введение в клинику внутренних болезней. М., 1985. [Vasilenko VKh. Introduction into the clinical course of internal disease. Moscow, 1985 (in Russ.)].
- Циммерман Я.С., Белоусов Ф.В., Трегубов Л.З. Состояние психической сферы больных язвенной болезнью. Клин мед 2004;2:37–42. [Timmerman YaS, Belousov FV, Tregubov LZ. Mental status of patients with ulcer disease. Klinicheskaja medicina 2004;2:37–42 (in Russ.)].
- Циммерман Я.С., Михалева Е.Н. Состояние иммунной системы у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и влияние на нее современной терапии и иммуномодулирующих средств. Клин мед 2003;1:41–4. [Timmerman YaS, Mukhaleva EN. The state of immune system in duodenal ulcer patients and effect of current therapy and immunomodulators. Klinicheskaja medicina 2003;1:41–4 (in Russ.)].
- Циммерман Я.С., Михайловская Л.В. Нарушения регионарного кровотока и активность процессов перекисного окисления липидов при рецидиве язвенной болезни и возможности их медикаментозной коррекции. Клин мед 1996;4:31–4. [Timmerman YaS, Mikhailovskaja LV. Disturbances of regional blood flow and activity of lipid peroxidation in recurrent ulcer and their correction. Klinicheskaja medicina 1996;4:31–4 (in Russ.)].
- Аруин Л.И. *Helicobacter pylori* в этиологии и патогенезе язвенной болезни. 7-я сессия Российской группы по изучению *Helicobacter pylori*. Н. Новгород, 1998:6–9.
- Кончаловский М.П. О язве желудка и двенадцатиперстной кишки (выступление в прениях). Тер архив 1923;6:179. [Konchalovskiy MP. On the ulcer of the stomach and duodenum (performance in the debate). Ther Archive 1923;6:179 (In Russ.)].
- Василенко В.Х. Чего мы не знаем о язвенной болезни (пути изучения проблемы). В кн.: Актуальные вопросы гастроэнтерологии. М., 1970 (вып. 3):3–17.
- Циммерман Я.С. Язвенная болезнь: критический анализ современного состояния проблемы. Экспер клин гастроэнтерол 2018;1:80–9. [Timmerman YaS. Peptic ulcer disease: a critical analysis modern state of the problem. Experimentalnaya i klinicheskaja gastroenterologia 2018;1:80–9. (in Russ.)].
- Циммерман Я.С. *Helicobacter pylori* – инфекция и рак желудка. Клин мед 2004;4:9–15. [Timmerman YaS. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. Klinicheskaja medicina 2004;4:9–15 (in Russ.)].
- Циммерман Я.С. Рак желудка: современный взгляд на проблему. Вестн хир гастроэнтерол 2011;2:77–88. [Timmerman YaS. Gastric cancers: a modern approach to the problem. Vestnik chirurgicheskoy gastroenterologii 2011;2:77–88.

- (in Russ.)).
44. Correa P. Human gastric cancerogenesis: a multistep and multifactorial process: First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992;52:6735–40.
 45. Сиппонен П., Сеппала К. Гастрит – атрофический гастрит – кишечная метаплазия – рак желудка: обратима ли эта последовательность? *Росс журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 1999;2:30–5. [Sipponen P, Seppala K. Gastritis - atrophic gastritis - intestinal metaplasia - stomach cancer: is this sequence reversible? *Russ J Gastroenterol Hepatol Coloproctol* 1999;2:30-5 (In Russ.)].
 46. Danesh J. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer: systematic review of the epidemiological studies. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:851–6.
 47. Hansen S, Melby K, Aase S, et al. *Helicobacter pylori* infection and risk of cardia cancer and non-cardia gastric cancer. A nested case-control study. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:353–60.
 48. Blaser MJ. *Helicobacter pylori*: Balance and imbalance. *Europ J Gastroenterol Hepatol* 1998;10(Suppl. 1):15–8.
 49. Sipponen P. Gastric cancer: pathogenesis, risks and prevention. *Amer J Gastroenterol* 2002;57(Suppl. 13):39–44.
 50. Шептулин А.А. Обсуждение докладов рабочего совещания Европейской группы по изучению инфекции *Helicobacter pylori* (Любляна, 2012) *Росс журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2013;3:85–8. [Sheptulin AA. Discussion of the reports of the *Helicobacter pylori* infection European workshop study group (Ljubljana, 2012). *Russ J Gastroenterol Hepatol Coloproctol* 2013; 3:85–8 (In Russ.)].
 51. Роккас Ф. Инфекция *Helicobacter pylori*, как фактор риска рака желудка: современные доказательства. *Росс журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2002;3:66–70. [Rokkas F. *Helicobacter pylori* infection as risk factor of a carcinoma of the stomach: current evidence. *Russ J Gastroenterol Hepatol Coloproctol* 2002;3:66–70 (in Russ.)].
 52. Personnet J. When hereditas is infectious (editorial). *Gastroenterology* 2000;118:222–4.
 53. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht Consensus Report. *Europ J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:1–30.
 54. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. European Study Group Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht – 4, Florence consensus Report. *Gut* 2010;61(5):646–64.
 55. Захарьин Г.Р. Клинические лекции и избранные статьи. М., 1910.
 56. Weston AP, Badr AS, Topolovski M, et al. Prospective evaluation of the prevalence of gastric *Helicobacter pylori* infection in patients with GERD, Barrett's dysplasia and Barrett's adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2000;95:387–94.
 57. Blaser MJ, Chen Y, Reibman J. Does *Helicobacter pylori* protect against asthma and allergy. *Gut* 2008;57:561–7.
 58. Colodo G, Mazzi P, Armodei A, et al. The neutrophil-activating protein of *Helicobacter pylori* down-modulates Th2 inflammation in ovalbumin-induced allergic asthma. *Cell Microbiol* 2008;10:2355–63.
 59. Blaser MJ. Ecology of *Helicobacter pylori* in the human stomach. *J Clin Invest* 1997;100(4):759–62.
 60. Blaser MJ. Hypothesis: the changing relationships of *Helicobacter pylori* and human implications for health and disease. *J Infect Dis* 1999;179(6):1523–30.
 61. Циммерман Я.С. *Helicobacter pylori* – инфекция: внежелудочные эффекты и заболевания (критический анализ). *Клин мед* 2008;4:63–7. [Tsimmerman Ya.S. *Helicobacter pylori* infection: extragastric effects and diseases (critical analysis). *Klinicheskaja meditsina* 2008;4:63–7.
 62. Rosebury T. *Microorganisms indigenous to man*. New York, 1962.

Critical analysis of the *Helicobacter pylori*-infection leading role in the development of gastroduodenal diseases

Ya.S. Tsimmerman

Perm State Medical University, Perm, Russia

The author reviews the available evidence and criticizes the concept of the leading role of *Helicobacter pylori* in the development of chronic gastritis, peptic ulcer and stomach cancer. Maastricht Consensus recommendations for the management of *Helicobacter infection* are being used in clinical practice over more than 20 years. However, these recommendations contain several error messages and had negative effects.

Key words. *Helicobacter pylori*, chronic gastritis, peptic ulcer, stomach cancer.

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: Ya.S. Tsimmerman. Perm State Medical University, Petropavlovskaya. 26, Perm 614000, Russia.

To cite: Tsimmerman Ya.S. Critical analysis of the *Helicobacter pylori*-infection leading role in the development of gastroduodenal diseases. *Clin Pharmacol Ther* 2019; 28(2):19-27. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin Pharmacol Ther* 2019;28(2):19-27. DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-19-27.

Концепция аутовоспаления в генезе подагры и гиперурикемии

В.В. Рамеев¹, М.С. Елисеев², С.В. Моисеев¹

¹Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, РФ, ²НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, РФ

Для корреспонденции:
В.В. Рамеев. Клиника им. Е.М. Тареева. Москва, 119435, Россолимо, 11/5.
vrgameev@mail.ru

В статье содержится обзор современных представлений о патогенезе и подходах к лечению подагры и гиперурикемии. Представлены данные, обосновывающие воспалительную природу осложнений гиперурикемии, в том числе артериальной гипертензии и метаболического синдрома. Обосновывается необходимость комплексного подхода к лечению подагры с включением не только методов снижения уровня мочевой кислоты в крови, но и подавления аутовоспалительных реакций. Изложенные положения проиллюстрированы на клиническом примере из собственной практики редкого случая АА-амилоидоза, осложнившего течение хронической подагры.

Ключевые слова. *Подагра, гиперурикемия, гиперурикозурия, мочевая кислота, криопирин, инфламмосома, интерлейкин-1, аутовоспаление, канакинумаб.*

Подагра, проявляющаяся атаками острого артрита, — яркий пример воспалительного заболевания, характеризующегося выраженной экссудативной фазой, в развитии которой большое значение имеют нейтрофилы, макрофаги и другие клетки врожденного неспецифического иммунитета.

Воспаление является комплексной реакцией на различные патогены, развивается не только в зоне повреждения, но и сопровождается выраженной системной реакцией с целью максимального восстановления поврежденных тканей [1]. Упрощенная формула воспалительной реакции включает 5 известных признаков, каждый из которых представляет собой проявление сосудистой реакции в зоне воспаления — гиперемия, припухлость, боль, локальное повышение температуры, нарушение функции. В то же время следует признать, что воспаление нельзя отождествлять с сосудистой реакцией. На это обратили внимание уже классики теории воспаления — И.И. Мечников и П. Эрлих.

Поскольку сосудистая воспалительная

реакция формировалась у животных параллельно развитию теплокровности, И.И. Мечников в своих публикациях задает читателю риторический вопрос: разве воспаление не существует у рыб и более низших животных, не обладающих теплокровностью? [2] Далее И.И. Мечников доказывает, что принципиальным и наиболее древним (уже у простейших) процессом, на основе которого развивается воспаление, является фагоцитоз. Мечниковской теории фагоцитоза П. Эрлих, разработавший метод цитологических окрасок, противопоставлял гипотезу о дегрануляции воспалительных клеток, которую он наблюдал в клетках миелоидного ряда. Синтез обеих теорий впоследствии позволил обосновать концепцию врожденного иммунитета, носителями которого являются различные фагоциты (нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки и др.).

Клетки врожденного иммунитета способны реагировать на групповые лиганды, специфичные для родственных микробов и поврежденных клеток организма. Система врожденного иммунитета в рамках физиологической реакции не реагирует на собственные антигены. Недостаточность врожденного иммунитета проявляется в отсутствии иммунологической памяти и ограниченном наборе генетически закрепленных реакций.

Одновременно с трудами И.И. Мечникова и П. Эрлиха появились знаменитые публикации Л. Пастера, который продемонстрировал эффективность системы специфического иммунитета, основанного на реакциях В- и Т-лимфоцитов. Демонстрация высокой эффективности вакцинации против различных инфекций произвела глубокое впечатление на современников, после чего все внимание специалистов, занимающихся воспалительными заболеваниями, было переключено на систему специфического иммунитета. Н.Ф. Гамаля под впечатлением работ Л. Пастера писал, что “*дни теории фагоцитоза И.И. Мечникова сочтены*”.

Система специфического иммунитета

Для цитирования:
Рамеев В.В., Елисеев М.С., Моисеев С.В. Концепция аутовоспаления в генезе подагры и гиперурикемии. *Клиническая фармакология и терапия* 2019;28(2):28-33.
DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-28-33.

является достаточно поздним эволюционным приобретением и возникла только у млекопитающих. Главной новацией этой системы стало появление у лимфоцитов под влиянием антигенной стимуляции способности к реарранжировке генов, а возникшее в результате этого неограниченное число генетических вариаций позволило синтезировать индивидуальные антитела к любому антигену.

Эти открытия перевернули представления врачей о механизмах воспаления. В итоге в течение многих лет авторитетные руководства по патологии среди причин воспаления называли лишь три — инфекции, интоксикации и аутоиммунные процессы [3]. Под последними понимали развитие реакций против собственных антигенов, реализуемых главным образом аутореактивными Т-лимфоцитами и/или синтезом аутоантител В-лимфоцитами. Реакциям врожденного иммунитета придавали вспомогательное значение, считая их необходимыми лишь на этапе инициации воспаления и презентации антигена, в то время как специфическому иммунитету приписывали основное значение в развитии эффекторных реакций.

В последние два десятилетия отмечается повышение интереса к системе врожденного иммунитета в рамках новой теории аутовоспаления, под которым понимают самостоятельное развитие полноценных воспалительных реакций без участия Т и/или В-лимфоцитов, только за счет активации системы фагоцитов [4]. Чаще всего такие заболевания развиваются вследствие генетических мутаций. Таким образом, был объяснен патогенез ряда редких моногенных семейных периодических лихорадок: периодической болезни (мутации пирина), гипериммуноглобулинемии D (дефицит мевалонаткиназы), криопиринопатии (мутации криопирина у больных семейной холодовой крапивницей, синдромом Макла-Уэллса, NOMID-CINCA), TRAPS (мутации рецептора к фактору некроза опухоли альфа). В настоящее время таких моногенных аутовоспалительных заболеваний описано достаточно много. Несмотря на редкость этих состояний их изучение позволило открыть важнейший механизм аутовоспаления, реализуемый фагоцитами, в первую очередь, нейтрофилами — гиперсекрецию интерлейкина-1 вследствие формирования внутриклеточной макромолекулярной платформы — криопириновой инфламмосомы. Сборка инфламмосомы происходит в результате активации криопирина с последующим соединением с белками ASC, CARDINAL, каспазой-1. Основной функциональной задачей криопириновой инфламмосомы является активация каспазы-1, которая, в свою очередь, приводит к активации интерлейкина-1 [5].

Для криопиринопатий характерна спонтанная активация мутантного криопирина. При периодической болезни мутации пирина нарушают его способность контролировать сборку инфламмосомы, дефицит мевалонаткиназы приводит к недостаточной продукции изопреноидов, необходимых для фиксации инфламмосомы, и, вследствие этого, ее несвоевременной активации.

Несмотря на то, что существуют и другие механизмы аутовоспаления, криопириновая инфламмосомопатия является одним из наиболее частых механизмов [5].

В дальнейшем выяснилось, что при многих ревматологических и, в целом, воспалительных заболеваниях внутренних органов возможно сочетание различных гетерозиготных мутаций, вовлекающих аутовоспалительные механизмы. Такие заболевания относят к группе полигенных аутовоспалительных болезней. Эта ситуация оказалась достаточно частой в практике врачей, что делает по настоящему актуальным выделение аутовоспаления как самостоятельного варианта воспалительных заболеваний. К подобным заболеваниям относятся, в первую очередь, серонегативные спондилоартропатии (анкилозирующий спондилоартрит, псориазическая артропатия, болезнь Крона, хронический язвенный колит, синдром Стилла), интерстициальные болезни легких (саркоидоз, пневмокониоз и др.) и многие другие [5].

Оказалось, что аутовоспаление не всегда развивается вследствие генетической предрасположенности, существуют модели исключительно приобретенного механизма аутовоспалительного заболевания. Примером такой приобретенной инфламмосомопатии является подагра. Сама гиперурикемия как предпосылка подагры может быть генетически обусловленной [6], однако аутовоспалительная подагрическая атака развивается как генетически нормальная реакция на гиперурикемию, не связанная с мутациями. В этом случае активация инфламмосомы связана с тем, что криопирин является внутриклеточным рецептором, который реагирует на различные патогены, в том числе кристаллические структуры (кристаллы мочевой кислоты, холестерина), оказавшиеся в кровотоке или интерстиции [5]. Поскольку растворимость мочевой кислоты при физиологическом pH составляет 6,8 мг/дл, то предел растворимости мочевой кислоты может быть достигнут уже при нормальной ее концентрации и повышении температуры тела. В этом случае возможна трансформация растворенной мочевой кислоты в кристаллическую форму, что запускает активацию инфламмосомы в нейтрофилах и провоцирует атаку подагры [6]. Важным фактором, сдерживающим неконтролируемую кристаллизацию мочевой кислоты, является то, что плазма, обладая свойствами коллоидного раствора, повышает растворимость мочевой кислоты, а некоторые ее компоненты ингибируют образование кристаллов. По этой причине даже при повышенном уровне мочевой кислоты в крови у многих пациентов подагра не развивается. Тем не менее, это не исключает возможность активации инфламмосомы фагоцитов у лиц с гиперурикемией даже вне подагрической атаки, что создает предпосылки для персистирования субклинического аутовоспаления, являющегося важным фактором развития осложнений.

В течение последнего десятилетия было доказано, что гиперурикемия является независимым фактором риска артериальной гипертензии, фибрилляции пред-

сердий и сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциирована с сахарным диабетом, ожирением и хронической болезнью почек [7-12]. Это обосновывает правомочность включения гиперурикемии в состав метаболического синдрома и, следовательно, в группу факторов повышенного риска опасных сердечно-сосудистых осложнений [13].

Среди механизмов артериальной гипертензии у больных с гиперурикемией в первую очередь обсуждают блокаду продукции оксида азота [14-24], в результате чего снижается его системное вазодилатирующее действие, уменьшаются контроль пролиферативной активности гладких миоцитов стенок артерий и антитромбогенный эффект. Возникающее под влиянием этого повышение общего периферического сопротивления сосудов является мощным фактором активации ренин-ангиотензиновой системы с развитием артериальной гипертензии. Блокаду синтеза оксида азота у больных с гиперурикемией связывают с гиперпродукцией свободных перекисных радикалов, что, в свою очередь, обусловлено персистирующей субклинической активацией аутовоспалительных механизмов [14-24]. Н. Zheng и соавт. в опытах на кроликах показали, что гиперурикемия с высокой достоверностью коррелировала с уровнем ренина и ангиотензина II, а назначение лозартана приводило не только к нормализации активности ренина и ангиотензина II, но также к подавлению пролиферации гладких миоцитов [24]. Важным фактором подавления пролиферативной активности гладких миоцитов сосудов является также снижение концентрации адипонектина, которое коррелирует с гиперурикемией [25,26].

Кристаллы мочевой кислоты способны непосредственно повреждать эндотелий сосудов, что приводит к субэндотелиальной депозиции липидов и развитию атеросклероза. В исследовании случай-контроль (n=4884) уровень мочевой кислоты коррелировал с кальцификацией коронарных артерий, индекс которой позволял четко выявлять пациентов, относящихся к группе высокого риска летального исхода [27]. По данным китайских исследователей, проанализировавших 6347 больных ишемической болезнью сердца, наличие гиперурикемии повышает риск коронарной болезни в 2,76 раза [28]. Этот эффект реализуется через воспалительную индукцию оксидативного стресса и повреждение эндотелия кристаллами мочевой кислоты [28]. С гиперпродукцией воспалительных цитокинов, оксидативным стрессом М. Kuwabara и соавт. связывают и повышенный риск фибрилляции предсердий у больных с гиперурикемией [29,30].

Ассоциация гиперурикемии с инсулинрезистентностью и нарушениями обмена углеводов также может объясняться действием свободных перекисных радикалов, продуктов оксидативного стресса активированных нейтрофилов, блокадой продукции оксида азота, активацией криопириновой инфламмосомы в самих бета-клетках островков Лангерганса с их последующим апоптозом. Сходные процессы наблюдают также в гепа-

тоцитах, что приводит к жировой дистрофии печени [31,32].

Таким образом, в настоящее время сопутствующие гиперурикемии состояния хорошо обоснованы. Имеются достаточные причины предполагать, что они во многом обусловлены хронической субклинической воспалительной активностью, патогенез которой объясняют аутовоспалительной инфламмосомпатией, сопровождающейся гиперпродукцией интерлейкина-1. В этой связи одним из основных способов предотвращения артериальной гипертензии и атеросклероза у больных с гиперурикемией и подагрой является проведение длительной противовоспалительной терапии с обязательным подавлением активности интерлейкина-1.

В лечении инфламмосомпатий, в том числе полигенных, таких как синдром Стилла, высокой эффективностью обладают ингибиторы интерлейкина-1, в особенности канакинумаб, оказывающий пролонгированное действие. При подагре также имеется опыт применения этого препарата. Среди пациентов с противопоказаниями, непереносимостью или резистентностью к традиционным нестероидным противовоспалительным средствам или колхицину проведено два многоцентровых контролируемых рандомизированных исследования, которые показали высокую эффективность канакинумаба в предотвращении приступов подагры [32-34].

Рекомендованная доза препарата у взрослых составляет 150 мг, препарат вводят однократно подкожно во время приступа подагрического артрита. Для достижения максимального эффекта канакинумаб необходимо вводить как можно раньше после начала приступа подагрического артрита. У пациентов с положительным ответом на терапию препаратом при необходимости продолжения лечения повторное введение канакинумаба возможно не ранее чем через 12 недель после предыдущей инъекции. Оптимизацию контроля гиперурикемии следует проводить с помощью соответствующих противовоспалительных препаратов.

В редких случаях у больных, способных синтезировать амилоидогенный вариант белка острой фазы воспаления SAA, подагра может осложниться вторичным AA-амилоидозом. Такое осложнение может свидетельствовать о том, что у пациента даже вне приступа подагры сохраняется высокая острофазовая субклиническая активность. Однако скорее можно ожидать, что течение подагры у этих пациентов будет характеризоваться тяжелым многосуставным поражением с развитием деформаций и многочисленных тофусов. Единственным способом остановить прогрессирование амилоидоза у таких пациентов является длительное многолетнее лечение ингибитором интерлейкина-1. Приводим такое наблюдение из собственной практики.

Больной Т., 66 лет, в течение многих лет страдает артериальной гипертензией 3 степени, регулярно антигипертензивные средства не принимает. Шесть лет назад впервые развился острый артрит левого голено-

стопного сустава, диагностирована подагра. В дальнейшем к врачам не обращался, периодически повторялись острые приступы артрита, преимущественно поражались крупные суставы ног, однако неоднократно вовлекались и суставы рук, в том числе мелкие, нередко развивался олигоартрит. Самостоятельно принимал диклофенак. Год назад участились приступы до 2-3 раз в месяц, отметил ограничение подвижности кистей. При рентгенографии кистей и ультразвуковом исследовании выявлены признаки хронической тофусной подагры. В крови сохранялся высокий уровень мочевой кислоты в крови (650-700 мкмоль/л). Назначен колхицин 1 мг/сут.

В связи с выявленной протеинурией 8-12 г/сут и снижением фильтрационной функции почек (сывороточный креатинин 129,4 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации 47,4 мл/мин) проведена биопсия почки. На фоне диффузного глобального гломерулосклероза преимущественно по ходу сосудов почек выявлены конгофильные массы, обладающие свойством двойного лучепреломления в поляризованном свете. Диагностирован амилоидоз. Отсутствие моноклональной гамма пати по результатам иммунохимического исследования с применением высокочувствительных методов исключало AL-тип амилоидоза. Нефропатический вариант амилоидоза, высокие уровни С-реактивного белка (35 мг/л) и наличие хронического подагрического полиартрита позволили диагностировать AA-амилоидоз. Проведено тщательное обследование для исключения паранеопластической природы амилоидоза – эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости.

К лечению колхицином 1 мг/сут добавлен канакинумаб 150 мг, возобновлено лечение аллопуринолом 100 мг/сут. Через год после начала лечения канакинумабом купирован нефротический синдром, протеинурия снизилась до 0,67-1,4 г/л, функция почек не ухудшилась. Приступы подагры не повторялись, нормализовался уровень С-реактивного белка, улучшилась подвижность в суставах кистей, заметно уменьшился в размерах тофус в области левого запястья.

Представленное наблюдение демонстрирует современные возможности эффективного лечения AA-амилоидоза. Применение канакинумаба позволило не только купировать нефротический синдром, но и задержать прогрессирующее ухудшение функции почек, которое потребовало бы назначения почечной заместительной терапии. Пожалуй, наиболее приемлемой схемой для длительной терапии следует признать колхицин 1-2 мг/сут, при неэффективности которого следует обсуждать необходимость назначения канакинумаба.

Представленное наблюдение показывает также необходимость комплексной терапии у больных подагрой. Только противовоспалительное лечение эффективно снижает риск повторных подагрических атак, однако не дает возможность остановить прогрессирование – у

пациентов может усугубиться эрозивная артропатия, продолжиться рост тофусов, что, в итоге, способствует ухудшению функции суставов. Поэтому лечение больного подагрой и гиперурикемией обязательно должно включать мероприятия по снижению уровня мочевой кислоты в крови и тканях [6].

Традиционным способом снижения уровня мочевой кислоты в крови является соблюдение гипопуриновой диеты, так как мочевая кислота является продуктом метаболизма пуриновых оснований. Однако соблюдение низкопуриновой диеты в большинстве случаев не является достаточным для достижения целевого уровня мочевой кислоты, поэтому проведение адекватной лекарственной терапии – основа успеха лечения заболевания [35]. Трудность соблюдения диеты связана со значительным изменением образа жизни – отказом от алкоголя, резким ограничением базовых продуктов питания (мясо), что является неприемлемым для людей с гедонистическим складом личности. Не менее важной причиной недостаточной эффективности диеты является также то, что баланс поступления и выведения мочевой кислоты в первую очередь обусловлен ограничениями в экскреции мочевой кислоты почками (две трети экскретируемой мочевой кислоты выводится почками и одна треть – желудочно-кишечным трактом). Известно, что гиперурикемия развивается после длительного периода повышенной экскреции мочевой кислоты с мочой и является результатом декомпенсации механизмов ее выведения, что многими исследователями рассматривается как проявление почечной недостаточности. Во всяком случае любое выявление гиперурикемии следует рассматривать как возможный признак хронического уратного интерстициального нефрита.

Нормальная урикозурия составляет 620 ± 75 мг/сут (нормальный клиренс $8,7 \pm 2,5$ мл/мин, нормальная экскретируемая фракция мочевой кислоты $7,25 \pm 2,98\%$, или 6-8%), 91-95% профильтрованной мочевой кислоты подвергается реабсорбции в обмен на внутриклеточные анионы, наблюдается также небольшая тубулярная секреция мочевой кислоты. В итоге, в окончательной моче содержится только 3-10% от исходно профильтрованного количества мочевой кислоты. Гиперурикозурией считают мочевую экскрецию более 800 мг/сут у мужчин и более 750 мг/сут у женщин и связывают, главным образом, с нарушением реабсорбции мочевой кислоты [6].

Среди транспортеров, обеспечивающих реабсорбцию мочевой кислоты (URAT1, GLUT9, OAT4, OAT10), основное значение придают белку URAT1. Мутации, вызывающие полное отсутствие активности этого белка, приводят к практически полному прекращению реабсорбции мочевой кислоты. В этом случае экскретируемая фракция мочевой кислоты составляет 40-100%, а концентрация в крови в среднем снижается до критического уровня 0,93 мг/дл. Концентрации мочевой кислоты менее 1 мг/дл считают небезопасными и ассоциированными с риском нефролитиаза и острого

почечного повреждения, вероятно, вследствие обструкции почечных канальцев преципитатами мочевой кислоты, спровоцированной физическими нагрузками. Среди причин острого почечного повреждения обсуждают также острую ишемию почек вследствие спазма почечных артерий, вызванного продукцией свободных перекисных радикалов. Наконец, повреждение почек может быть связано с избытком накопленных в цитоплазме тубулярного эпителия анионов, обладающих токсическими свойствами.

Активность URAT1 зависит от градиента натрия, создаваемого $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP}$ азой, так как этот градиент определяет количество анионов, которое должно быть обменено на мочевую кислоту. Активность транспортера находится также в прямой зависимости от уровня в крови тестостерона и в обратной зависимости от концентрации эстрогенов. По-видимому, этим механизмом опосредуется более высокий риск гиперурикемии у мужчин и женщин в постменопаузальном периоде. Этот белок рассматривают как основную мишень для разработки урикозурической терапии [6].

GLUT9 является менее значимым транспортером мочевой кислоты, однако он также, наряду с URAT1, ассоциирован с риском гиперурикозурии и уратного нефролитиаза и почечной недостаточностью вследствие физических перегрузок [6]. Важно отметить, что гиперурикозурия, вызванная дисфункцией этого транспортера, нередко сочетается с глюкозурией и возникает при значительном потреблении фруктозы (это может быть одним из объяснений уратного нефролитиаза при злоупотреблении продуктами, содержащими фруктозу).

У больных подагрой экскретируемая фракция мочевой кислоты снижается до 3-5%, что и позволяет рассматривать снижение почечной экскреции как основной фактор развития гиперурикемии. Снижение экскреции мочевой кислоты может быть итогом повреждения тубулярного эпителия вследствие длительной гиперурикозурии или быть вызвано изначальным снижением секреции мочевой кислоты. Основным транспортером, обеспечивающим тубулярную секрецию мочевой кислоты, является ABCG2. Мутации в гене этого белка четко ассоциированы с гиперурикемией и риском подагры [6].

Традиционное медикаментозное лечение подагры и гиперурикемии базируется на применении ингибиторов ксантиноксидазы, которые останавливают деградацию пуринов на этапе ксантина и, тем самым, блокируют образование мочевой кислоты. К таким препаратам относятся аллопуринол и фебуксостат. Основными показаниями к применению этих препаратов являются подагра, уратный нефролитиаз, а также состояния, сопровождающиеся гиперпродукцией мочевой кислоты – синдром Леша-Нихана, хронические миелопролиферативные заболевания (синдром лизиса опухоли). Наиболее широко применяют аллопуринол. Лечение рекомендуется начинать с дозы 100 мг/сут с последующим ее увеличением каждые 2-4 недели вплоть до 800 мг/сут, пока не будет достигнут целевой уровень моче-

вой кислоты менее 6 мг/сут. При этом следует помнить о необходимости избегать высокой дозы аллопуринола у больных с почечной недостаточностью.

Другим ингибитором ксантиноксидазы является фебуксостат, который применяют для лечения подагры (но не бессимптомной гиперурикемии) в дозах 40-80-120 мг/сут при неэффективности или непереносимости аллопуринола. Выведение препарата преимущественно печенью позволяет использовать его у больных почечной недостаточностью. Фебуксостат слабо взаимодействует с другими медикаментами. Препарат особенно эффективен у больных с дисфункцией ABCG2-транспортера. В исследовании CARES частота сердечно-сосудистых событий при лечении фебуксостатом была несколько выше, чем при лечении аллопуринолом, хотя многие авторы указывают на ряд ограничений этого исследования [36-39].

В качестве второй линии терапии при неэффективности ингибиторов ксантиноксидазы используют урикозурические препараты – лезинурад, пробенецид и бензбромарон, которые блокируют реабсорбцию мочевой кислоты, подавляя активность URAT1. Увеличивая урикозурию, оба препарата могут провоцировать образование камней в системе мочевыделения, что требует эффективного защелачивания мочи.

В настоящее время проводится оценка и других препаратов, снижающих уровень мочевой кислоты, в частности препаратов уриказы и др.

Существенной проблемой в лечении больных подагрой является низкая приверженность больных к длительной терапии, как противовоспалительной, так и направленной на снижение уровня мочевой кислоты в крови. Многие пациенты продолжают нарушать гипопуриновую диету. Правильная организация работы с пациентом и проведение эффективных образовательных тренингов позволяют почти в 5 раз увеличить шансы достижения целевого уровня мочевой кислоты [40]. Способствует этому и проведение противовоспалительной терапии, в том числе применение колхицина и ингибиторов ИЛ-1 [41].

Конфликт интересов: нет.

1. Серов В.В., Пауков В.С. Воспаление. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1995, 640 с.
2. Мечников И.И. Избранные произведения. М.: Издательство Академии наук СССР, 1950, 798с.
3. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th edition. Elsevier, 2004, 1504 p.
4. McDermott MF, Aksentjevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999;97(1):133-44.
5. Ombrello MJ, Kastner DL. Autoinflammation in 2010: expanding clinical spectrum and broadening therapeutic horizons. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7(2):82-4.
6. Benn CL, Dua P, Gurrell R, et al. Physiology of hyperuricemia and urate-lowering treatments. *Front Med* 2018;5(160).
7. Richette P, Perez-Ruiz F, Doherty M, et al. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should we target? *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:654-61.
8. Essex MN, Hopps M, Bienen EJ, et al. Evaluation of the relationship between serum uric acid levels and cardiovascular events in patients with gout: a retrospective analysis using electronic medical record data. *J Clin Rheumatol* 2017;23:160-6.
9. Kuwabara M, Niwa K, Hisatome I, et al. Asymptomatic hyperuricemia without comorbidities predicts cardiometabolic diseases: five year japanese cohort study. *Hypertension* 2017;69:1036-44.
10. Kuwabara M, Niwa K, Nishihara S, et al. Hyperuricemia is an independent competing risk factor for atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2017;231:137-42.

11. Kuwabara M, Bjornstad P, Hisatome I, et al. Elevated serum uric acid level predicts rapid decline in kidney function. *Am J Nephrol* 2017;45:330–7.
12. Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med* 2017;15:123.
13. Елисеев М.С., Барскова В.Г. Метаболический синдром при подагре. Вестник Российской академии медицинских наук 2008;6:29–32. [Eliseev MS, Barskova VG. Metabolic syndrome in gout. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk* 2008;6:29–32 (In Russ.).]
14. Förstermann U, Xia N, Li H. Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2017;120:713–35.
15. Li P, Zhang L, Zhang M, et al. Uric acid enhances PKC-dependent eNOS phosphorylation and mediates cellular ER stress: a mechanism for uric acid-induced endothelial dysfunction. *Int J Mol Med* 2016;37:989–97.
16. Haque MM, Ray SS, Stuehr DJ. Phosphorylation controls endothelial nitric-oxide synthase by regulating its conformational dynamics. *J Biol Chem* 2016;291:23047–57.
17. Park JH, Jin YM, Hwang S, et al. Uric acid attenuates nitric oxide production by decreasing the interaction between endothelial nitric oxide synthase and calmodulin in human umbilical vein endothelial cells: a mechanism for uric acid-induced cardiovascular disease development. *Nitric Oxide* 2013;32:36–42.
18. Tassone EJ, Cimellaro A, Perticone M, et al. Uric acid impairs insulin signaling by promoting Enpp1 binding to insulin receptor in human umbilical vein endothelial cells. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:98.
19. Choi YJ, Yoon Y, Lee KY, et al. Uric acid induces endothelial dysfunction by vascular insulin resistance associated with the impairment of nitric oxide synthesis. *FASEB J* 2014;28:3197–204.
20. Chao HH, Liu JC, Lin JW, et al. Uric acid stimulates endothelin-1 gene expression associated with NADPH oxidase in human aortic smooth muscle cells. *Acta Pharmacol Sin* 2008;29:1301–12.
21. Dubó S, Gallegos D, Cabrera L, et al. Cardiovascular action of insulin in health and disease: endothelial l-arginine transport and cardiac voltage-dependent potassium channels. *Front Physiol* 2016;7:74.
22. Turaihi AH, Bakker W, van Hinsbergh VW, et al. Insulin receptor substrate 2 controls insulin-mediated vasoreactivity and perivascular adipose tissue function in muscle. *Front Physiol* 2018;9:245.
23. Schwartz IF, Grupper A, Chernichovski T, et al. Hyperuricemia attenuates aortic nitric oxide generation, through inhibition of arginine transport, in rats. *J Vasc Res* 2011;48:252–60.
24. Zheng H, Li N, Ding Y, Miao P. Losartan alleviates hyperuricemia-induced atherosclerosis in a rabbit model. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;1(8):10428–1035.
25. Nishizawa T, Taniura T, Nomura S. Effects of febuxostat on platelet-derived microparticles and adiponectin in patients with hyperuricemia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2015;26:887–92.
26. Brzeska A, Sołtysiak M, Ziernak J, et al. Plasma adiponectin in hypertensive patients with and without metabolic syndrome. *Arterial Hypertension* 2018;22:29–36.
27. Kim H, Kim SH, Choi AR, et al. Asymptomatic hyperuricemia is independently associated with coronary artery calcification in the absence of overt coronary artery disease: a single-center cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6565.
28. Lee JH, Han D, Ó Hartaigh B, et al. Warranty period of zero coronary artery calcium score for predicting all-cause mortality according to cardiac risk burden in asymptomatic Korean adults. *Circ J* 2016;80:2356–61.
29. Kuwabara M, Niwa K, Nishihara S, et al. Hyperuricemia is an independent competing risk factor for atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2017;231:137–42.
30. Xu X, Du N, Wang R, et al. Hyperuricemia is independently associated with increased risk of atrial fibrillation: a meta-analysis of cohort studies. *Int J Cardiol* 2015;184:699–702.
31. Takir M, Kostek O, Ozkok A, et al. Lowering uric acid with allopurinol improves insulin resistance and systemic inflammation in asymptomatic hyperuricemia. *J Investig Med* 2015;63:924–9.
32. Zhu Y, Hu Y, Huang T, et al. High uric acid directly inhibits insulin signaling and induces insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;447:707–14.
33. Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1839–48.
34. Schlesinger N, Mysler E, Lin H-Y, et al. Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double blind, randomised study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1264–71.
35. Елисеев М.С., Барскова В.Г., Денисов И.С. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего проспективного наблюдения). *Терапевтический архив* 2015;87(5):10–5. [Eliseev MS, Barskova VG, Denisov IS. Changes of clinical manifestations of gout in males (the results of 7-year prospective follow-up. *Terapevticheskiy arkhiv* 2015;87(5):10–5 (in Russ.).]
36. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med* 2018;378(13):1200–10.
37. Bubb MR. Excess deaths upon cessation of xanthine oxidase inhibitors: the CARES data. *Arthritis Rheumatol* 2019 Apr 25. doi: 10.1002/art.40914. [Epub ahead of print].
38. Abeles AM, Pillinger MH. Limitations in assessing cardiovascular risk of febuxostat in patients with gout and cardiovascular morbidities: comment on the article by Choi et al. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Jan 18. doi: 10.1002/art.40838. [Epub ahead of print].
39. Елисеев М.С. Сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата. Анализ исследования CARES. *Современная ревматология* 2018;12(4):42–6. [Eliseev MS. Cardiovascular safety of febuxostat. Analysis of the CARES study. *Modern Rheumatology Journal* 2018;12(4):42–6 (In Russ.).]
40. Ramsubeik K, Ramrattan LA, Gurjit S, Singh JA. Effectiveness of healthcare educational and behavioral interventions to improve gout outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2018;10(12):235–52.
41. Чикина М.Н. Профилактика приступов артрита при назначении уратнижающей терапии у больных подагрой. *Научно-практическая ревматология* 2018;56(6):760–6. [Chikina MN. Prevention of arthritis attacks in the use of urate-lowering therapy in patients with gout. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2018;56(6):760–6 (In Russ.).]

Autoinflammation in the pathogenesis of gout and hyperuricemia

V.V. Rameev¹, M.S. Eliseev², S.V. Moiseev²

¹Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, ²Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

An article reviews the current concepts of pathogenesis and management of gout and hyperuricemia. Available evidence suggests that complications of hyperuricemia, including arterial hypertension and metabolic syndrome, are partly related to persisting low-grade inflammation. Treatment for gout should include medications that reduce serum uric acid level and inhibit autoinflammation. The authors report a rare case of AA-amyloidosis in patient with chronic gout.

Key words. *Gout, hyperuricemia, hyperuricosuria, uric acid, inflammasome, interleukin-1, autoinflammation, canakinumab.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: V.V. Rameev. Tareev Clinic of Internal Diseases, Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia. vvrameev@mail.ru

To cite: Rameev VV, Eliseev MS, Moiseev SV. Autoinflammation in the pathogenesis of gout and hyperuricemia. *Clin Pharmacol Ther* 2019;28(2). *Klinicheskaya farmakologiya i tera piya = Clin Pharmacol Ther* 2019;28(2):28–33. DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-28-33.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Улучшение функции печени у больных с декомпенсированным циррозом печени после элиминации вируса гепатита С

Е.А. Набатчикова, Д.Т. Абдурахманов, Т.П. Розина, Е.Л. Танащук,
Е.Н. Никулкина, Н.В. Никифорова, А.В. Одинцов

Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, РФ

Для корреспонденции:
Е.А. Набатчикова.
Клиника им. Е.М. Тареева, Москва, 119435, Россолимо, 11/5.
e.nabat4ikova@gmail.com

Для цитирования:
Набатчикова Е.А., Абдурахманов Д.Т., Розина Т.П. и др. Улучшение функции печени у больных с декомпенсированным циррозом печени после элиминации вируса гепатита С. Клиническая фармакология и терапия 2019;28(2):34-38. DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-34-38.

Цель. Изучение показателей белково-синтетической функции печени и портальной гипертензии у больных хроническим гепатитом С (ХГС) с декомпенсированным циррозом печени (ЦП) после успешного лечения препаратами прямого противовирусного действия.

Материал и методы. В проспективное исследование были включены 50 больных ХГС с декомпенсированным ЦП, получавших препараты прямого противовирусного действия и достигших устойчивого вирусологического ответа (УВО). Оценивали параметры функции печени, портальной гипертензии, в том числе индексы модели терминальной стадии заболевания печени (MELD) и Чайлд-Пью, до и каждые 3-6 месяцев после противовирусной терапии (ПВТ). Медиана продолжительности наблюдения после окончания ПВТ составила 18 (6–42) месяцев.

Результаты. К концу наблюдения снижение индексов MELD и Чайлд-Пью отмечено у 72% и 74% больных, соответственно. У 52% больных наблюдалась компенсация ЦП (переход в класс А по Чайлд-Пью), у 89% больных с ЦП класса С – уменьшение выраженности декомпенсации (переход в класс В), у 7,3% – ухудшение состояния (переход в класс С). Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) нормализовалась у 90% пациентов, у половины из них активность аспартатаминотрансферазы (АСТ) оставалась повышенной. Число тромбоцитов достоверно увеличилось ($p=0,016$). Асцит был купирован или уменьшился у 57% больных. По результатам многофакторного регрессионного анализа Кокса мужской пол (отношение шансов [ОШ] 5,19, $p=0,003$) и исходный уровень альбумина менее 32 г/л (ОШ 2,97, $p=0,022$) оказались независимыми факторами риска, ассоциированными с отсутствием компенсации ЦП к концу наблюдения.

Заключение. Эрадикация вируса гепатита С

приводит к снижению индексов MELD и Чайлд-Пью у большинства больных с декомпенсированным ЦП и компенсации заболевания у половины из них.

Ключевые слова. Вирус гепатита С, декомпенсированный цирроз печени, препараты прямого противовирусного действия.

Вирус гепатита С (ВГС) является одной из основных причин цирроза печени (ЦП), гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и трансплантации печени в мире. Ежегодный риск декомпенсации ЦП (кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, асцит, печеночная недостаточность, печеночная энцефалопатия) и развития ГЦК составляет около 3–6% [1,2]. Смертность у таких пациентов достигает 60% в течение 5 лет [3,4]. Ранее было показано, что у больных с компенсированным ЦП эрадикация ВГС в результате лечения препаратами интерферона-альфа и рибавирина приводит к снижению риска прогрессирования заболевания и улучшению выживаемости [5-7].

Препараты с прямым противовирусным действием значительно увеличили эффективность и безопасность лечения ХГС, в том числе у больных с декомпенсированным ЦП, которым ранее лечение не проводилось из-за низкой эффективности и высокой частоты развития серьезных нежелательных явлений, обусловленных интерфероном-альфа [8-10]. Наряду с высокой частотой устойчивого вирусологического ответа (УВО; 80-90% случаев), у значительной части больных с декомпенсированным ЦП, в том числе находящихся в листе ожидания трансплантации печени, отмечается улучшение функции печени, включая снижение баллов по шкале Чайлд-Пью и индекса

модели терминальной стадии заболевания печени (MELD) [11-14]. Тем не менее, данных о долгосрочном влиянии элиминации ВГС на течение и прогноз при декомпенсированном ЦП недостаточно.

Целью исследования было изучение основных показателей белково-синтетической функции печени и портальной гипертензии, в том числе динамики индексов MELD и Чайлд-Пью, у пациентов с декомпенсированным ЦП после эрадикации ВГС.

Материал и методы

В исследование включали больных ХГС с декомпенсированным ЦП (класс В и С по Чайлд-Пью), получавших препараты прямого противовирусного действия с сентября 2014 г. по июль 2018 г. и достигших УВО (неопределяемый уровень РНК ВГС в сыворотке крови методом полимеразной цепной реакции через 12 недель после окончания терапии).

Критериями исключения были следующие: класс А по Чайлд-Пью, другие сопутствующие причины поражения печени, наличие ГЦК или рака другого типа и локализации на момент начала ПВТ, перенесенная трансплантация печени. Демографические, клинико-лабораторные и инструментальные характеристики изучали у каждого пациента не более чем за 3 месяца до начала ПВТ. У каждого пациента определяли генотип ВГС и вирусную нагрузку, показатели общего анализа крови, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), уровень альбумина, общего и прямого билирубина сыворотки, протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО), альфа-фетопротеин. Всем больным выполняли эзофагогастроэноскопию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и/или контрастные методы визуализации (КТ, МРТ печени с контрастным усилением).

После достижения УВО у пациентов каждые 3-6 месяцев изучали параметры функции печени, портальной гипертензии и динамику баллов по шкале Чайлд-Пью и MELD. Результаты представлены в трех временных интервалах: до лечения, на момент достижения УВО и последнего обследования.

Статистический анализ выполнен с помощью программ IBM SPSS Statistics (version 21) и GraphPad Prism 8. Количественные переменные представлены в виде медианы (диапазона), категориальные – в виде числа и процента. Изучение динамики показателей проведено с помощью t-критерия Стьюдента, критериев Вилкоксона и Мак-Немара. Сравнительный анализ двух независимых групп проводился при помощи t-критерия Стьюдента для количественных показателей, U-критерия Манна-Уитни – для категориальных. Для сравнения качественных признаков использовали критерий χ^2 . Регрессионный анализ Кокса применяли для выявления независимых факторов риска наступления событий. Достоверным считали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 50 больных ХГС с декомпенсированным ЦП (табл. 1). Тридцать (60%) пациентов получали софосбувир + даклатасвир, 5 (10%) – даклатасвир + асунапревир, 5 (10%) – софосбувир/ледипасвир, 5 (10%) – софосбувир/велпатасвир, 2 (4%) – паритапревир/ритонавир/омбитасвир + дасабувир, 1

ТАБЛИЦА 1. Характеристика пациентов

Параметр	Значение
Мужчины, n (%)	29 (58)
Возраст, лет (диапазон)	53,5 (33–79)
Индекс массы тела, кг/м ² (диапазон)	27,3 (19,0–39,2)
Сахарный диабет, n (%)	7 (14)
Злоупотребление алкоголем, n (%)	10 (20)
1 генотип вируса, n (%)	36 (72)
РНК ВГС, МЕ/мл (диапазон)	$2,7 \times 10^4$ [5600–6,8 · 10 ⁶]
Не получали ранее ПВТ, n (%)	38 (76)
Софосбувир-содержащие схемы, n (%)	43 (86)
Рибавирин, n (%)	24 (48)
Класс по Чайлд-Пью, n (%)	
В	41 (82)
С	9 (18)
Эластометрия печени, кПа, (диапазон), n=20	28,7 (14,6–70,0)

(2%) – софосбувир + симепревир, 2 (4%) – софосбувир + рибавирин, 24 (48%) – дополнительно рибавирин. Продолжительность лечения составила от 12 до 24 недель, медиана продолжительности наблюдения после окончания ПВТ – 18 (6–42) месяцев.

Биохимический ответ. Нормализация активности АЛТ и АСТ на момент последнего осмотра отмечена у 90% и 51% больных, соответственно (табл. 2). Медиана снижения активности АЛТ и АСТ к окончанию наблюдения составила 53 Ед/л и 43 Ед/л, соответственно.

Белково-синтетическая функция печени. Сырью ро точный уровень альбумина повысился с 32 г/л [20,5–39,8] до 36,8 г/л [23,3–46,6] ($p < 0,001$), медиана изменения составила +5,5 г/л. Уровень альбумина сыворотки нормализовался к концу наблюдения у 26 (59%) из 44 больных.

Уровень общего билирубина снизился с 33,5 [12,5–70,6] до 25,2 [7,1–70,0] мкмоль/л ($p = 0,004$), медиана снижения составила 7,9 мкмоль/л. Уровень общего билирубина на момент последнего осмотра нормализовался 9 (22,5%) из 40 больных.

Активность холинэстеразы сыворотки увеличилась с 3554 [1014–6031] Ед/л до 4477 [1274–8486] Ед/л ($p < 0,001$), медиана изменения составила +580 Ед/л. Уровень холинэстеразы нормализовался к концу наблюдения у 12 (48%) из 25 пациентов.

ПТИ увеличился с 59% [40–105] до 66% [50–92] ($p = 0,008$), медиана изменения составила +10%. ПТИ нормализовался в 10 (26,3%) из 38 случаев.

Проявления портальной гипертензии. У 16 (45%) и 4 (11%) из 35 пациентов отмечено купирование и уменьшение выраженности асцита, соответственно ($p < 0,001$). Количество тромбоцитов повысилось с 69 [30–190] · 10⁹/л до 74 [32–175] · 10⁹/л ($p = 0,016$), медиана изменения составила +7,5 · 10⁹/л. Достоверных различий в частоте и степени выраженности печеночной энцефалопатии и варикозно расширенных вен пищевода по сравнению с исходными данными не отмечено.

Изменения индекса MELD и Чайлд-Пью. Индекс MELD снизился у 39 (72%) пациентов, в среднем на 3 балла (от 1 до 7), увеличился – у 7 (16%), в среднем на 1,5 балла (от 1 до 6), и не изменился у 4 (12%). У 25 (80,6%) из 31 больного с исходным индексом MELD > 15

ТАБЛИЦА 2. Динамика показателей

Показатели	Исходно	УВО	В конце наблюдения	p*	p**
Класс по Чайлд-Пью, n (%)					
А	0	18 (36)	26 (52)	<0,001	<0,001
В	41 (80)	24 (48)	20 (40)		
С	9 (18)	8 (16)	4 (8)		
Сумма баллов Чайлд-Пью (диапазон)	8 (7-11)	7 (5-11)	6 (5-11)	<0,001	<0,001
Индекс MELD (диапазон)	15 (8-21)	14 (6-21)	13 (8-19)	0,001	<0,001
Тромбоциты, ·10 ⁹ /л (диапазон)	69 (30-190)	70 (34-187)	74 (32-172)	0,262	0,016
Тромбоциты ≤90 ·10 ⁹ /л, n (%)	40 (80)	37 (74)	33 (66)	0,072	0,024
Альбумин, г/л (диапазон)	32 (21-40)	34 (24-43)	36,8 (23-47)	<0,001	<0,001
Альбумин ≤35 г/л, n (%)	44 (88)	35 (70)	18 (36)	<0,001	<0,001
Общий билирубин, мкмоль/л (диапазон)	33,5 (12,5-70,6)	29,8 (7,5-70,0)	25,2 (7,1-70,0)	0,005	0,004
Общий билирубин ≥21 мкмоль/л, n (%)	40 (80)	34 (68)	31 (62)	0,018	0,007
Холинэстераза, ед/л (диапазон)	3553,5 (1014-6031)	4117 (1240-6513)	4477 (1274-8486)	0,001	<0,001
Холинэстераза ≤3650 Ед/л, n (%)	25 (50)	19 (38)	13 (26)	<0,001	<0,001
ПТИ, % (диапазон)	59 (40-105)	62 (43-105)	66 (50-92)	0,493	0,008
ПТИ ≤70%, n (%)	38 (76)	33 (66)	30 (60)	0,083	0,020
АЛТ, МЕ/л (диапазон)	64 (24-266)	28 (10-78)	24 (7-78)	<0,001	<0,001
АЛТ ≥49 Ед/л, n (%)	32 (64)	11 (22)	4 (8)	<0,001	<0,001
АСТ, МЕ/л (диапазон)	75 (22-255)	35 (20-104)	33 (14-92)	<0,001	<0,001
АСТ ≥34 Ед/л, n (%)	47 (94)	28 (56)	24 (48)	<0,001	<0,001
Асцит, n (%)	35 (70)	21 (42)	21 (42)	<0,001	<0,001
Энцефалопатия, n (%)	18 (35)	17 (33)	14 (28)	0,218	0,139
ВРВП, степень 2/3, n (%)	33 (66)	33 (66)	35 (70)	0,411	0,248

Примечание: * достоверность различий показателей на момент УВО по сравнению с исходным, ** достоверность различий показателей в конце наблюдения по сравнению с исходными. ВРВП - варикозное расширение вен пищевода

баллов отмечено улучшение и у 3 (9,7%) – ухудшение показателя MELD (рис. 1).

У 26 (52%) больных отмечена компенсация заболевания (переход в класс А), у 8 (89%) больных с ЦП класса С по Чайлд-Пью – уменьшение выраженности декомпенсации (переход в класс В), у 3 (7,3%) больных – ухудшение состояния (переход в класс С). В целом, у 37 (74%) больных отмечено снижение суммы баллов по Чайлд-Пью, у 6 (12%) – увеличение, еще у 7 (14%) сумма баллов не изменилась (рис. 1).

Мужской пол ($p=0,001$), злоупотребление алкоголем ($p=0,033$), более высокие исходные значения индекса Чайлд-Пью ($p<0,001$) и MELD ($p=0,002$) и исходно низкий уровень альбумина ($p=0,025$) достоверно коррелировали с отсутствием компенсации ЦП.

По данным однофакторного регрессионного анализа Кокса, мужской пол (отношение шансов [ОШ] 5,1, $p=0,003$), класс С по Чайлд-Пью (ОШ 3,51, $p=0,003$), индекс MELD ≥ 15 (ОШ 3,69, $p=0,018$), уровень альбумина ≤ 32 г/л (ОШ 2,9, $p=0,025$), общего билирубина $\geq 33,5$ мкмоль/л (ОШ 3,17, $p=0,011$) достоверно ассоциировались с отсутствием компенсации ЦП при последнем осмотре (рис. 2). По данным многофакторного регрессионного анализа Кокса, мужской пол (ОШ 5,19, $p=0,003$) и уровень альбумина ≤ 32 г/л (ОШ 2,97, $p=0,022$) оказались независимыми факторами риска отсутствия компенсации ЦП (рис. 2).

Обсуждение

В данной работе мы представили результаты проспективного наблюдения за пациентами с декомпенсированным ЦП в течение от 6 до 42 мес (медиана 18 мес) после успешного лечения препаратами прямого проти-

вовирусного действия. Снижение индексов MELD и Чайлд-Пью отмечено у 72% и 74% больных, соответственно, компенсация ЦП – у 52%. Полученные результаты согласуются с рядом аналогичных работ. В частности, в исследовании Kozbial и соавт. через 48 недель после окончания лечения компенсация ЦП была достигнута у 54% из 76 больных, индекс MELD снизился в среднем с $12,3 \pm 2,2$ до $10,6 \pm 2,3$ ($p<0,001$) [15]. В другом исследовании снижение индекса MELD через 12 недель и в среднем через 48 недель после ПВТ наблюдалось, соответственно, у 68,1% и 83,4% из 25 больных с исходным его значением >14 [16]. В работе Essa и соавт. у 75 больных с декомпенсированным ЦП (класс В по Чайлд-Пью у 77,3%) через 6 месяцев после успешного лечения индекс MELD снизился в среднем на 1,73 балла ($p<0,001$), индекс Чайлд-Пью – с $8,37 \pm 1,19$ до $7,14 \pm 1,58$ ($p<0,001$), а у 40% пациентов отмечена компенсация ЦП. При этом среди 75 больных (класс В по Чайлд-Пью у 76,0%), не получавших ПВТ, индекс MELD ухудшился в среднем на 11,8 баллов, сумма баллов по Чайлд-Пью увеличилась с $8,41 \pm 1,22$ до $10,16 \pm 2,64$, а 26% пациентов перешли в класс С по Чайлд-Пью к концу наблюдения [17]. Компенсация ЦП после элиминации вируса в исследовании Gentile и соавт. отмечена в 61,8% случаев [18], а в крупном многоцентровом ретроспективном исследовании у 622 пациентов с декомпенсированным ЦП – только в 28% случаев [19]. Выявленные отличия в частоте компенсации ЦП в нашем и других исследованиях, вероятно, прежде всего, обусловлены разным количеством больных с исходно более тяжелым поражением печени (класс С по Чайлд-Пью), а также разной длительностью наблюдения после окончания лечения. Мы отметили

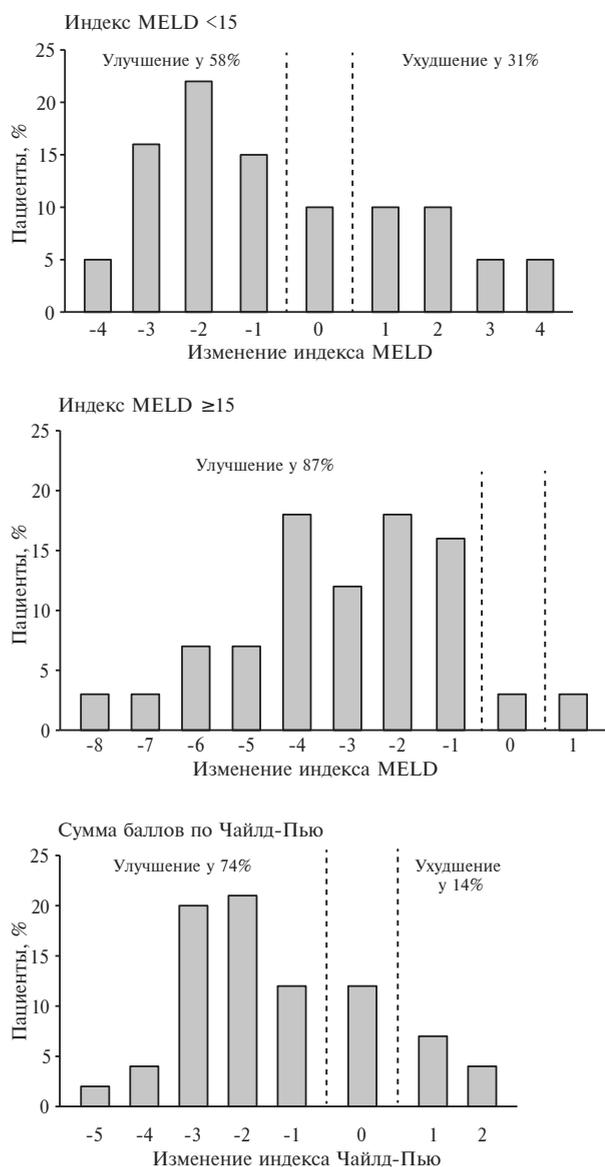


Рис. 1. Динамика индексов MELD и Чайлд-Пью

улучшение большинства параметров функции печени в каждый контрольный момент времени и увеличение количества пациентов с компенсацией ЦП с 36% (на момент УВО) до 52% (к концу наблюдения), что может указывать на сохраняющийся потенциал улучшения печеночной функции в отдаленном периоде времени у некоторых пациентов после элиминации ВГС.

В нашем исследовании активность АЛТ нормализовалась у 90% больных, однако у половины из них активность АСТ оставалась повышенной, что, вероятно, связано с нарушением функции синусоидальных клеток печени при ЦП и, как следствие, снижением захвата АСТ, а также наличием у этих больных более тяжелого повреждения гепатоцитов и высвобождением в кровотоки, наряду с цитоплазматической, митохондриальной фракции АСТ [20-22]. Аналогичные результаты получены в другом исследовании, в котором среди 80

больных с ЦП активность АЛТ нормализовалась через 3 месяца после окончания лечения в 90% случаев, а АСТ – только в 52% [12].

Количество тромбоцитов у обследованных пациентов достоверно увеличилось. Gentile и соавт. также наблюдали статистически значимое увеличение их числа с $73,5 [52,2-110,8] \cdot 10^9/\text{л}$ до $82,0 [53,0-110,0] \cdot 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$) через 3 месяца после окончания ПВТ [18]. Асцит был купирован или уменьшился у 57% больных. В работе Romano и соавт. среди больных с декомпенсированным ЦП купирование асцита через 12 месяцев после окончания ПВТ отмечено в 66,7% из 24 случаев, печеночной энцефалопатии – в 80,8% из 26 [23]. Мы наблюдали купирование печеночной энцефалопатии только у 22,3% из 18 больных.

Мужской пол и исходный уровень альбумина сыворотки ≤ 32 г/л оказались независимыми факторами риска отсутствия компенсации ЦП на момент последнего осмотра. Факторы риска, ассоциированные с отсутствием компенсации ЦП, ранее изучали в двух исследованиях. В одном из них частота компенсации ЦП была достоверно ниже у пациентов, у которых функция печени не улучшилась через месяц после начала лечения [18]. В другом исследовании вероятность компенсации ЦП позволяли оценить 5 исходных параметров: индекс массы тела < 25 кг/м², альбумин > 35 г/л, АЛТ > 60 Ед/л, отсутствие печеночной энцефалопатии и асцита. При наличии 4-5 параметров вероятность компенсации ЦП составила 75%, при отсутствии всех факторов – только 5% [19]. Изучение неблагоприятных прогностических факторов позволит выделить группу пациентов, у которых, несмотря на элиминацию ВГС, сохраняется риск прогрессирования заболевания и развития неблагоприятных исходов.

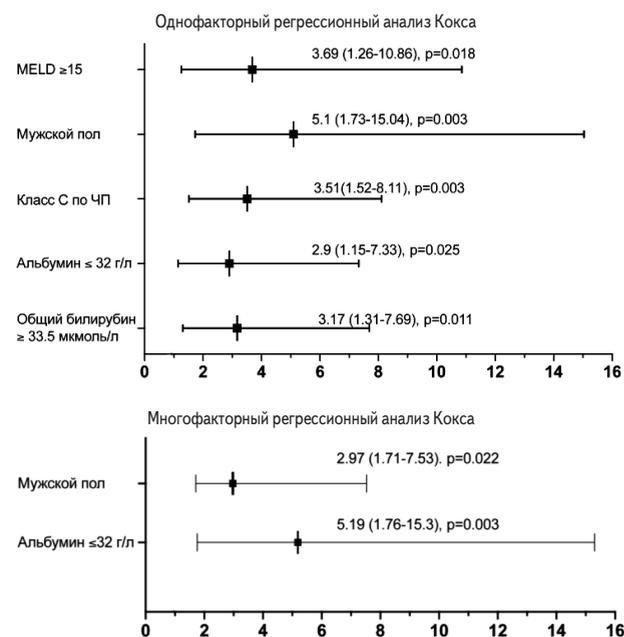


Рис. 2 Факторы, ассоциированные с отсутствием компенсации цирроза печени

Заключение

Эрадикация ВГС привела к снижению индексов MELD и Чайлд-Пью у большинства больных с декомпенсированным ЦП и компенсации заболевания (переход в класс А по Чайлд-Пью) у половины из них. Несмотря на нормализацию АЛТ у большинства больных, примерно в половине случаев АСТ оставалась повышенной. Установлено достоверное улучшение ряда параметров портальной гипертензии у большинства пациентов к концу наблюдения (повышение количества тромбоцитов, купирование или уменьшение асцита). Мужской пол и исходный уровень альбумина менее 32 г/л оказались независимыми факторами риска отсутствия компенсации ЦП. Таким образом, наше исследование демонстрирует эффективность и безопасность ПВТ у больных ХГС и декомпенсированным ЦП. Однако, требуется дальнейшее изучение влияния эрадикации вируса на прогноз и выживаемость у данной группы пациентов в рамках более крупных и длительных исследований.

Конфликт интересов: нет.

1. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006;43(6):1303-10.
2. Toshikuni N, Izumi A, Nishino K, et al. Comparison of outcomes between patients with alcoholic cirrhosis and those with hepatitis C virus-related cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1276-83.
3. McDonald SA, Innes HA, Aspinall E, et al. Prognosis of 1169 hepatitis C chronically infected patients with decompensated cirrhosis in the predirect-acting antiviral era. *J Viral Hepat* 2017;24(4):295-30.
4. Planas R, Balleste B, Alvarez M, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus - related cirrhosis: a study of 200 patients. *J Hepatol* 2004;40:823-30.
5. Shiratori Y, Ito Y, Yokosuka O, et al. Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival. *Ann Int Med* 2005;142(2):105-14.
6. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 2007;45:579-87.
7. Aleman S, Rahbin N, Weiland O, et al. A risk for hepatocellular carcinoma persists long-term after sustained virologic response in patients with hepatitis C - associated liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2013;57:230-6.
8. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:649-59.
9. Manns M, Samuel D, Gane EJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16:685-97.
10. Poordad F, Schi ER, Vierling JM, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology* 2016;63:1493-505.
11. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med* 2015;373:2618-28.
12. Deterding K, Honer zu Siederdisen C, Port K, et al. Improvement of liver function parameters in advanced HCV - associated liver cirrhosis by IFN-free antiviral therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:889-901.
13. Foster GR, Irving WL, Cheung MC, et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016;64:1224-31.
14. Pascasio JM, Vinaixa C, Ferrer MT, et al. Clinical outcomes of patients undergoing antiviral therapy while awaiting liver transplantation. *J Hepatol* 2017;67(6):1168-76.
15. Kozbial K, Moser S., Al-Zoairy R, et al. Follow-up of sustained virologic responders with hepatitis C and advanced liver disease after interferon/ribavirin-free treatment. *Liver Int* 2018;38(6):1028-35.
16. Mazzarelli C, Carey I, Childs K, et al. Predictors of clinical improvement among HCV patients with advanced liver disease treated with DAA: a single center experience. *J Hepatol* 2018;68(1):S537.
17. Sabry A, Abdelsamea E, Tharwa E, et al. Impact of new direct-acting antiviral drugs on hepatitis C virus-related decompensated liver cirrhosis. *Eur J Gastro-ente rol Hepatol* 2019;31(1):53-8.
18. Gentile I, Scotto R, Coppola C, et al. Treatment with direct-acting antivirals improves the clinical outcome in patients with HCV-related decompensated cirrhosis: results from an Italian real-life cohort (Liver Network Activity-LINA cohort). *Hepatology* 2019;13(1):66-74.

19. El-Sherif O, Gordon Jiang Z, Tapper EB, et al. Baseline factors associated with improvements in decompensated cirrhosis after direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Gastroenterol* 2018;154:2111-21.
20. Giannini E, Botta F, Fasoli A, et al. Progressive liver functional impairment is associated with an increase in AST/ALT ratio. *Dig Dis Sci* 1999;44(6):1249-53.
21. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, et al. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1998;93:44-8.
22. Park GJ, Lin BP, Ngu MC, et al. Aspartate aminotransferase: alanine aminotransferase ratio in chronic hepatitis C infection: is it a useful predictor of cirrhosis? *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:386-90.
23. Romano J, Sims OT, Richman J, et al. Resolution of ascites and hepatic encephalopathy and absence of variceal bleeding in decompensated hepatitis C virus cirrhosis patients. *JGH Open* 2018;2(6):317-21.

Improvement of liver function in patients with decompensated liver cirrhosis after hepatitis C virus elimination

E.A. Nabatchikova, D.T. Abdurakhmanov, T.P. Rozina, E.L. Tanashchuk, E.N. Nikulkina, N.V. Nikiforova, A.V. Odintsov

Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Aim. To study the parameters of liver function and portal hypertension in patients with HCV-related decompensated liver cirrhosis after successful direct-acting antivirals therapy.

Material and methods. A prospective study was conducted among 50 patients with HCV-related decompensated liver cirrhosis who achieved sustained virological response after treatment with direct-acting antivirals. Parameters of liver function and portal hypertension, MELD and Child-Pugh scores were evaluated before and every 3-6 months after treatment.

Results. During median follow-up of 18 [6-42] months, MELD and Child-Pugh scores decreased in 72% and 74% of patients, respectively. Fifty-two percent of patients achieved Child-Pugh class A, 89% of patients with baseline Child-Pugh class C achieved Child-Pugh class B, and 7% of patients worsened to Child-Pugh class C. At the end of follow-up, alanine aminotransferase was normal in 90% of patients, whereas the elevated aspartate aminotransferase levels persisted in half of patients. Platelet count increased significantly ($p=0.016$). Resolution or reduction of ascites occurred in 57% of patients. Male gender (HR 5.19; $p=0.003$) and a lower baseline albumin (≤ 32 g/l, HR 2.97; $p=0.022$) were independent risk factors associated with the absence of liver cirrhosis compensation after effective antiviral treatment.

Conclusion. HCV eradication resulted in reduction in MELD and Child-Pugh scores in the majority of patients, and compensation of liver cirrhosis in half of them.

Keywords. *Hepatitis C virus, decompensated liver cirrhosis, direct-acting antiviral agents.*

Conflict of interest: none declared.

For correspondence: E.A. Nabatchikova. Tareev Clinic of Internal Diseases, Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia. e.nabat4ikova@gmail.com

To cite: Nabatchikova EA, Abdurakhmanov DT, Rozina TP, et al. Improvement of liver function in patients with decompensated liver cirrhosis after hepatitis C virus elimination. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2019;28(2):34-38. DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-34-38.

Исследование эффективности комплексной консервативной терапии при остеоартрозе голеностопного сустава в амбулаторной практике

О.А. Каплунов^{1,2}, К.О. Каплунов¹, Е.Ю. Некрасов¹

¹ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград
²Центр ортопедии и травматологии ФГБУЗ Волгоградский медицинский клинический центр ФМБА России, Волгоград

Для корреспонденции:
О.А. Каплунов.
Волгоградский медицинский клинический центр ФМБА России, 400001, Волгоград, ул. Ким, 24.
volortho@mail.ru

Для цитирования:
Каплунов О.А., Каплунов К.О., Некрасов Е.Ю. Исследование эффективности комплексной консервативной терапии при остеоартрозе голеностопного сустава в амбулаторной практике. Клин фармакол тер 2019;28(2):39-43.
DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-39-43.

Цель. Изучение эффективности сочетанного применения ацеклофенака, толперизона и хондропротектора у пациентов с остеоартрозом (ОА) голеностопного сустава II-III стадии.

Материал и методы. В открытое проспективное исследование были включены 63 пациента с ОА голеностопного сустава, которые были распределены на две сопоставимые группы. Пациенты основной группы (n=32) получали терапию ацеклофенаком, толперизоном и пероральным хондропротектором, контрольной группы (n=31) — диклофенаком и триамцинолон внутрисуставно.

Результаты. Через 4 недели в обеих группах амплитуда движений в пораженном суставе увеличилась, а индекс боли, который оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы, достоверно снизился (различия между группами были недостоверными). При ультразвуковом исследовании в обеих группах выявлено достоверное уменьшение признаков синовита, которое было более выраженным в основной группе. Доля пациентов, у которых отсутствовали признаки синовита, в двух группах увеличилась с 9,4% до 43,8% (p<0,01) и с 12,9% до 29,0% (p<0,05), соответственно, в то время как доля пациентов с выраженным синовитом уменьшилась с 31,2% до 3,1% (p<0,01) и с 29,0% до 6,5% (p<0,01). Переносимость лечения в обеих группах была хорошей.

Заключение. Применение ацеклофенака и толперизона в комбинации с хондропротектором позволяет добиться более выраженного клинического эффекта у больных с ОА голеностопного сустава по сравнению с таковым неселективного нестероидного противовоспалительного препарата и внутрисуставного введения глюкокортикостероида.

Ключевые слова. *Остеоартроз, голеностопный сустав, НПВП, ацеклофенак, толперизон.*

Остеоартроз (ОА) — неоднородная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими,

морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь гиалинового хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц [1]. Заболевание представляет собой одну из наиболее значимых медико-социальных и экономических проблем в связи с широким распространением (6,4% в популяции), которое зависит от возраста и достигает максимальных значений (13,6%) у лиц старше 45 лет. ОА вызывает значительное ухудшение качества жизни больных из-за постоянного болевого синдрома и сопровождается высокой инвалидизацией [2].

Несмотря на высокую актуальность реабилитации больных с данной патологией, современных и исчерпывающих регламентирующих документов по оказанию медицинской помощи при ОА не разработано [3]. Более того, стандартов оказания помощи при поражении голеностопного сустава вовсе не существует. Действующий регламент оказания помощи больным артрозами от 2005 года предписывает использование лишь симптоматических препаратов, в том числе нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикостероидов (ГКС), в то время как патогенетическая терапия не обсуждается [4]. Имеющиеся федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ОА (2016 г.) не нашли широкого применения в клинической практике. Кроме того, на современном этапе развития отечественного здравоохранения рекомендательные документы необязательны для исполнения. Зачастую практикующие врачи используют в своей работе различные зарубежные клинические рекомендации и протоколы лечения больных ОА. Наиболее востребованные рекомендации Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и ОА (ESCEO) от 2016 года используются при

коксартрозе и гонартрозе. Рекомендации Национального института здоровья (NICE, Великобритания) по ведению пациентов, страдающих остеоартритом, применимы топографически ко всем суставам, в том числе голеностопным [5]. Согласно данному документу, лечение следует начинать с немедикаментозных мер:

- Физическая нагрузка, соответствующая возрасту, коморбидной патологии, особенностям клинического синдрома, мотивации пациента и возможностям инфраструктуры по месту жительства пациента.
- Использование ортопедической обуви и специальных стелек при поражении суставов нижних конечностей.
- Снижение массы тела при увеличении индекса массы тела (ИМТ) и ожирении.
- В качестве вспомогательной терапии для облегчения боли можно использовать:
 - тепловые или холодовые аппликации, самомассаж, теплые ванночки для рук и ног;
 - мануальную терапию и массаж, направленный на растяжение мышц;
 - метод чрескожной электрической стимуляции нервов (противопоказан пациентам с имплантированными электрическими устройствами, например, кардиостимулятором, и в первые месяцы беременности). В то же время в рекомендациях отмечается, что в исследованиях не подтверждена клиническая эффективность таких методов лечения, как ультразвук, лазеротерапия и электромагнитная терапия;
- Нецелесообразно применение акупунктуры (игло-рефлексотерапии).

При неэффективности немедикаментозной реабилитации в качестве начального этапа фармакотерапии целесообразным считается местное применение НПВП, хотя максимальная концентрация НПВП, используемых в виде мазей и геля, составляет всего 15% от таковой после перорального назначения аналогичной дозы НПВП. Рекомендуется также использование парацетамола, при неэффективности которого предлагается назначать НПВП внутрь, в том числе ингибиторы циклооксигеназы-2 (диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, ацеклофенак и др.) или опиоидные анальгетики (трамадол) в течение короткого периода времени в дополнение к парацетамолу или вместо него.

Относительно внутрисуставного введения препаратов гиалуроновой кислоты (глюкозамина сульфата, хондроитина сульфата) группа экспертов из Великобритании не пришла к однозначному выводу о нецелесообразности такого лечения и рекомендовала продолжить исследования по оценке эффективности данных препаратов [6]. При интенсивном болевом синдроме возможно внутрисуставное введение глюкокортикостероидов (метилпреднизолон или триамцинолон). При неэффективности терапевтических мер рекомендуется хирургическое лечение — эндопротезирование.

Первые симптомы ОА (боль, ограничение объема движений) появляются еще при отсутствии рентгеноло-

гических изменений сустава и обусловлены, вероятнее всего, мышечным спазмом. Однако в большинстве отечественных клинических рекомендаций по лечению ОА миорелаксанты центрального действия не указаны. Включение их в схему консервативной терапии ОА крупных суставов заслуживает специального изучения, поскольку представляется патогенетически оправданным и целесообразным дополнением к общепринятой схеме лечения [7].

Целью исследования было определить эффективность сочетанного применения ацеклофенака, толперизона и хондропротектора в отношении боли и функционального состояния пораженного голеностопного сустава.

Материал и методы

В проспективное открытое исследование включали амбулаторных пациентов в возрасте от 30 до 59 лет с подтвержденным идиопатическим ОА голеностопного сустава II-III стадии по классификации Келлгрена-Лоуренса (как минимум одно рентгенографическое подтверждение диагноза в течение 3-х месяцев до включения в исследование), протекавшим с периодами, чаще сезонными, выраженного обострения, стойким синовитом, умеренными воспалительными изменениями (лейкоцитоз до $11 \cdot 10^9/\text{л}$ без сдвига лейкоцитарной формулы, увеличение СОЭ до 20-35 мм/ч, повышение уровня С-реактивного белка на 1-3 мг/л выше нормы). Исследование проводилось в соответствии с принципами хельсинкской декларации [8]. Все пациенты дали информированное согласие. Протокол был утвержден локальным этическим комитетом.

Критерии исключения: вторичный ОА; ОА I и IV стадии по классификации Келлгрена-Лоуренса, слабость связок; применение местных глюкокортикостероидов и/или хондропротекторов в течение до 3 месяцев перед началом исследования; хирургическое вмешательство на пораженном суставе в течение 6 месяцев перед началом исследования; физиотерапия во время исследования и/или в течение трех месяцев перед его началом; сопутствующий тяжелый ОА коленного и/или тазобедренного суставов или других суставов, который мог помешать участию в исследовании; боль в голеностопном суставе, обусловленная другими причинами помимо ОА (например, в результате болезни Педжета); противопоказания к назначению изучаемых препаратов (НПВП-гастропатия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе) или их непереносимость; беременность или лактация. При разработке критериев включения/исключения учитывали зарубежный опыт проведения подобных исследований [9].

Пациентам основной группы проводили терапию ацеклофенаком (Аэртал®) в дозе 200 мг/сут в два приема, пероральным миорелаксантом центрального действия толперизоном (Мидокалм®) в дозе 150 мг/сут в три приема и пероральными хондропротекторами (кристаллический глюкозамина сульфат 1500 мг/сут и хондроитина сульфат 1200 мг/сут в 3 приема в течение 3-х недель с последующим снижением доз препаратов, соответственно, до 1000 мг/сут и 800 мг/сут в 2 приема в течение 3-х месяцев). Пациенты контрольной группы получали диклофенак (150 мг/сут в 2 приема внутримышечно в течение 2-х суток с переходом на пероральный прием в дозе 150 мг/сут в 3 приема в течение 2-х недель) и инъекционные ГКС (триамцинолон внутрисуставно 40 мг каждые 2 недели — двукратно). С целью гастропротекции все больные принимали перорально омепразол по 20 мг 2 раза в сутки в течение всего курса тера-

ТАБЛИЦА 1. Общая характеристика пациентов с ОА голеностопного сустава (n=63)

Показатели	Основная группа (n=32)	Группа сравнения (n=31)
Женщины, n (%)	18 (56,3)	19 (61,3)
Возраст, n (%)		
30-39 лет	3 (9,4)	4 (12,9)
40-49 лет	11 (34,4)	12 (38,7)
50-59 лет	18 (56,3)	15 (48,4)
Стадия ОА, n (%)		
II	18 (56,3)	16 (51,6)
III	14 (43,7)	15 (48,4)
Давность болезни, n (%)		
1-4 года	8 (25,0)	9 (29,0)
5-10 лет	17 (53,1)	16 (51,6)
>10 лет	7 (21,9)	6 (19,4)
Амплитуда движений (градусы)		
Сгибание	8±1,7	9±2,2
Разгибание	30±5,2	31±5,8
Пронация	27±1,3	29±1,6
Супинация	23±2,9	26±3,1
Синовит, n (%)		
Нет	3 (9,4)	4 (12,9)
Умеренный	19 (59,4)	18 (58,1)
Выраженный	10 (31,2)	9 (29,0)
Боль по ВАШ, мм	88±13	84±12
СОЭ, мм/ч	28±5	25±7
СРБ, мг/л	7±1	6±1

Примечание: все различия между двумя группами недостоверные.

пии. Длительность приема ацеклофенака и толперизона составила 14 дней.

Эффективность терапии оценивали через 4 недели по клиническим, параклиническим и лабораторным критериям. Клинически констатировали изменение объема движений большого сустава (амплитуду в градусах) и динамику синовита по данным ультразвукового исследования. Динамику болевого синдрома определяли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), воспаления – на основании СОЭ и уровня С-реактивного белка (СРБ).

Для описания количественных переменных использованы методы описательной статистики с вычислением средних величин. При нормальном распределении данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD); данные, не имеющие нормального распределения, – в виде медианы. Для проверки статистических гипотез применялись параметрические и непараметрические критерии (t-тест Стьюдента).

Результаты

В исследование были включены 63 пациента с ОА голеностопного сустава, среди которых преобладали женщины в возрасте 50-59 лет с давностью заболевания 5-10 лет и II стадией дегенеративного процесса (табл. 1). В основную группу были включены 32 пациента, в группу сравнения – 31. По демографическим и исходным клиническим показателям две группы были сопоставимыми. Все больные завершили исследование.

В основной группе амплитуды сгибания, разгибания, а также пронации и супинации увеличились на 8°, 16°, 11° и 14°, соответственно, хотя различия не достигли статистической значимости (рис. 1). В группе сравнения указанные показатели увеличились несколько в меньшей степени – на 5°, 10°, 6° и 13°, соответственно, однако различия между группами были недостоверными. Более выраженная динамика амплитуды движения в голеностопном суставе в целом наблюдалась у пациентов со II стадией ОА. Индекс боли по ВАШ в двух группах достоверно ($p < 0,05$) снизился на 52 и 47 мм, соответственно (рис. 2). Через 4 недели в обеих группах была отмечена положительная динамика синовита (рис. 3), в том числе достоверное увеличение доли пациентов без синовита и статистически значимое снижение доли пациентов с выраженным синовитом. В основной группе достигнутый эффект был более выраженным, чем в группе сравнения. Например, доля пациентов, у которых отсутствовали признаки синовита при ультразвуковом исследовании, в двух группах увеличилась с 9,4% до 43,8% ($p < 0,01$) и с 12,9% до 29,0% ($p < 0,05$), соответственно, в то время как доля пациентов с выраженным синовитом уменьшилась с 31,2% до 3,1% ($p < 0,01$) и с 29,0% до 6,5% ($p < 0,01$). Достоверных изменений СОЭ и уровня СРБ выявлено не было.

Переносимость лечения в обеих группах была хорошей. Нежелательных явлений не зарегистрировали.

Обсуждение

В качестве представителя НПВП мы использовали ацеклофенак (Аэргал®) в таблетках по 200 мг/сут в два приема. Препарат является производным фенилуксус-

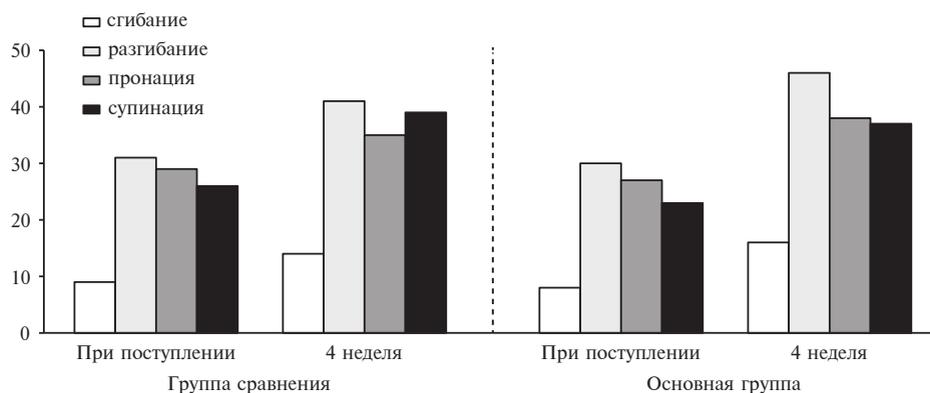


Рис. 1. Динамика амплитуды движений (в градусах) в голеностопном суставе в двух группах

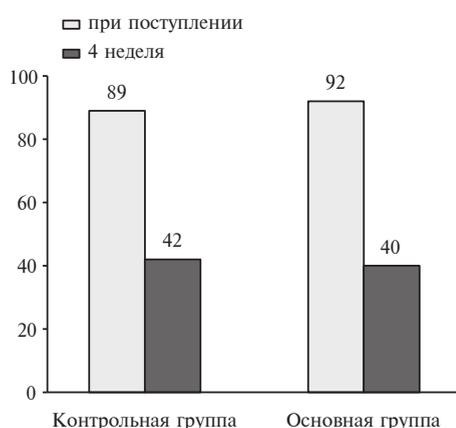


Рис. 2. Снижение индекса боли по ВАШ (мм) в двух группах

ной кислоты и показан для лечения боли и воспаления при ОА. Он ингибирует обе изоформы циклооксигеназы (ЦОГ), но оказывает преимущественное действие на экспрессию ЦОГ-2. Ацеклофенак обладает улучшенной переносимостью по сравнению с другими НПВП из-за слабого угнетения простагландинов слизистой оболочки желудка [10]. После приема внутрь быстро и хорошо всасывается, на 99% связывается с белками плазмы и выводится с мочой в виде гидроксированных метаболитов. Пик концентрации в плазме достигается через 1–3 ч, а период полувыведения препарата составляет 4 ч.

Мы применяли ацеклофенак в комбинации с миорелаксантом центрального действия толперизоном (Мидокалм®) в дозе 150 мг/сут в три приема. Толперизон оказывает мембраностабилизирующее и местное анестезирующее действие, тормозит проводимость импульсов в первичных афферентных волокнах и двигательных нейронах, что приводит к блокаде спинномозговых моно- и полисинаптических рефлексов. Также вторично тормозит выделение медиаторов путем подавления поступления Ca^{2+} по каналам в синапсы. В стволе мозга ингибирует проведение возбуждения по ретикулоспинальному пути. Усиливает периферический кровоток независимо от влияния ЦНС. В развитии этого

эффекта играет роль слабое спазмолитическое и адreno-блокирующее действие [7]. Среди показаний к применению Мидокалма фигурирует лечение повышенного тонуса и мышечных спазмов, сопровождающих заболевания органов движения, в том числе артроза крупных суставов.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что при выборе тактики консервативного лечения пациентов с клинически выраженными стадиями ОА голеностопного сустава на амбулаторном этапе следует выделять категорию больных с преобладанием в клинической картине фазы обострения по типу артрита, характеризующегося стойким синовитом и воспалительными лабораторными изменениями. Полученные результаты согласуются с данными зарубежных авторов [11–13].

Применение ацеклофенака (Аэртал®) в дозе 200 мг/сут в два приема и толперизона (Мидокалм®) в дозе 150 мг/сут в три приема в комбинации с хондропротектором для лечения ОА голеностопного сустава, особенно у больных упомянутой категории, позволяет добиться более выраженного клинического эффекта по сравнению с таковым при назначении неселективных НПВП в комбинации с инъекционными ГКС. При амбулаторном лечении ОА голеностопного сустава II–III стадии определение изменений амплитуды движений стопы и лабораторных показателей воспаления не всегда позволяет подтвердить эффективность терапии. Рекомендуется включение предложенной схемы терапии (ацеклофенак + толперизон + хондропротектор) в регламентирующие документы по лечению больных с ОА голеностопных суставов.

Конфликт интересов: нет.

1. Каплунов О.А., Каплунов К.О., Некрасов Е.Ю. Эффективность сочетанного применения ацеклофенака и толперизона у пациентов с остеоартрозом коленного сустава. Эффективная фармакотерапия 2018;4:10-5. [Kaplunov OA, Kaplunov KO, Nekrasov EYu. The efficacy of aceclofenac with tolperizone in patients with knee osteoarthritis. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2018;4:10-5 (in Russ.).]
2. Каплунов О.А., Каплунов К.О., Некрасов Е.Ю. Опыт применения толперизона в комплексной консервативной терапии остеоартроза тазобедренного сустава. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2017;11:51-5. [Kaplunov OA, Kaplunov KO, Nekrasov EYu. Tolperizone in the treatment of hip osteoarthritis. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* 2017;11:51-55 (in Russ.).]
3. Каплунов О.А., Каплунов К.О., Некрасов Е.Ю. Применение ацеклофенака (аэртала) в амбулаторной практике травматолога-ортопеда. Хирургия

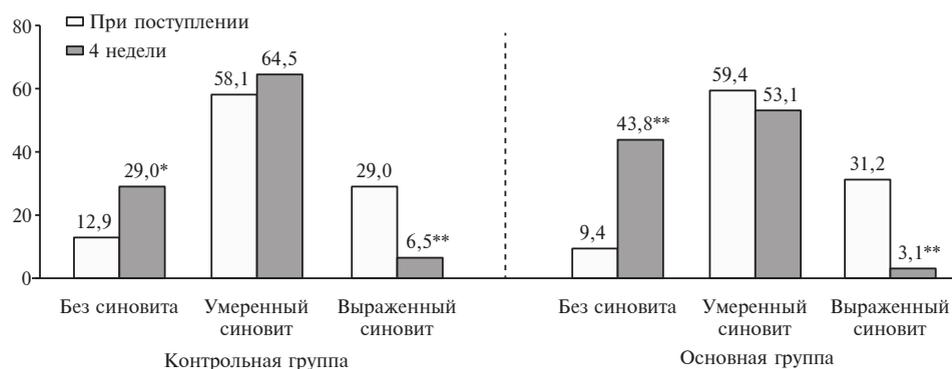


Рис. 3. Динамика доли пациентов без синовита и с умеренным и выраженным синовитом (%) в двух группах. * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$.

- Журнал им. Н.И. Пирогова 2017;12:103-6. [Kaplunov OA, Kaplunov KO, Nekrasov EYu. The use of aceclofenac (Aertal) in the outpatient practice of traumatologist. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* 2017;12:103-6. (in Russ.)].
4. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 11 февраля 2005 года N 123 "Об утверждении стандарта медицинской помощи больным артрозами" (дата обращения 10.11.2018). <http://docs.cntd.ru/document/901925106>.
 5. Самородская И.В. Ведение пациентов с остеоартритом в соответствии с новыми рекомендациями NICE (Великобритания). РМЖ. Медицинское обозрение 2014;22(31):2170-4. [Samorodskaya IV. Management of patients with osteoarthritis according to the new NICE guidelines. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozreniye* 2014;22(31):2170-4. (in Russ.)].
 6. Каплунов О.А., Бирюков С.Н., Берсанов В.Х. Тактика применения пролонгированных кортикостероидов и солей гиалуроновой кислоты в лечении артроза коленного сустава. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2015;1:58-62. [Kaplunov OA, Biryukov SN, Bersanov VKh. The use of long-acting corticosteroids for the treatment of knee osteoarthritis. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* 2015;1:58-62. (in Russ.)].
 7. Калягин А.Н. Мидокалм при болезненном мышечном спазме у больных остеоартрозом. Российский журнал боли 2006;11(2):25-8. [Kaljagin AN. Midokalm for the treatment of painful muscle spasm. *Rossijskij zhurnal boli* 2006;11(2):25-8. (in Russ.)].
 8. Каплунов К.О. Частные вопросы социологии медицины. Saarbrücken: LAP Lambert 2017, 153 с. [Kaplunov KO. Issues of sociology in medicine. Saarbrücken: LAP Lambert 2017, 153 s. (in Russ.)].
 9. Russ O, Feier AM, Pop TS, et al. Changes in knee joint space width in treatment with a new hyaluronic-based hydrogel. *Acta Medica Marisensis* 2017;63(3):125-8.
 10. Цурко В.В., Иванова Т.Б. Ацеклофенак (аэртал): данные экспериментальных и клинических исследований при суставном синдроме. Клиническая геронтология 2009;15(2):50-4. [Tsurko VV, Ivanova TB. Aceclofenac (Aertal): the results of experimental and clinical studies in patients with joint pain. *Klinicheskaja gerontologija* 2009;15(2):50-4. (in Russ.)].
 11. Korsanoff D, Frericck H, Bowdler J, et al. Aceclofenac is well-tolerated alternative to naproxen in the treatment osteoarthritis. *Clin Rheumatol Inflamm* 1997;16:32-8.
 12. Peris F, Bird HA, Serni U, et al. Treatment compliance and safety of aceclofenac versus standard NSAIDs in patients with common arthritic disorders: a meta-analysis. *Europ J Rheumatol Inflamm* 1996;16:37-45.
 13. Ward DE, Veys EM, et al. Comparison of aceclofenac with diclofenac the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheum* 1995;14:656-62.

Efficacy of combination drug treatment in patients with osteoarthritis of ankle joint

O.A. Kaplunov^{1,2}, K.O. Kaplunov¹, E.Yu. Nekrasov¹

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, ²Center for Orthopedy and Traumatology, Volgograd Medical Clinical Center, Volgograd, Russia

Aim. To evaluate the efficacy of aceclofenac, tolperisone and chondroprotective agent in patients with osteoarthritis (OA)

of ankle joint.

Material and methods. We conducted an open-label prospective study in 63 patients with OA of ankle joint who were distributed in two groups and were treated with aceclofenac, tolperisone and chondroprotective agents (group 1; n=32) or diclofenac in combination with intraarticular injections of triamcinolone (group 2; n=31).

Results. At 4 weeks, treatment in both groups resulted in a significant increase in ankle joint range of motion and a reduction in intensity of pain as measured by the visual analogue scale (the differences between the two groups were insignificant). Ultrasound examination showed a decrease in intensity of synovitis that was more prominent in group 1. The percentages of patients without synovitis in groups 1 and 2 increased from 9.4% to 43.8% ($p < 0,01$) and from 12.9% to 29.0% ($p < 0,05$), respectively, whereas the percentages of patients with severe synovitis decreased from 31.2% to 3.1% ($p < 0,01$) and from 29.0% to 6.5% ($p < 0,01$). Treatment was well-tolerated in both groups.

Conclusion. Treatment with aceclofenac and tolperisone in combination with chondroprotective drugs in patients with OA of ankle joint was more effective compared with nonselective NSAID in combination with intraarticular injections of corticosteroid.

Key words. *Osteoarthritis, ankle joint, NSAID, aceclofenac, tolperisone.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: O.A. Kaplunov. Volgograd Medical Clinical Center. Kim, 24, Volgograd, 400001, Russia. volortho@mail.ru.

To cite: Kaplunov OA, Kaplunov KO, Nekrasov E.Yu. Efficacy of combination drug treatment in patients with osteoarthritis of ankle joint. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2019;28(2):39-43. DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-39-43.

Факторы риска развития посттрансплантационного сахарного диабета у реципиентов почки

С.С. Аллазова¹, М.С. Новикова², И.Н. Бобкова¹,
Л.А. Боброва¹, О.Н. Котенко^{3,4}, Е.М. Шилов¹

¹Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

²Эндокринологический диспансер ДЗМ, Москва

³Городская клиническая больница № 52 ДЗМ, Москва, ⁴Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Для корреспонденции: С.С. Аллазова, Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, 119882, Трубецкая, 8/2. e-mail: tallisasoto@rambler.ru.

Цель. Проанализировать распространенность и факторы риска развития посттрансплантационного сахарного диабета (ПТСД) у реципиентов почечного аллотрансплантата.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт пациентов, наблюдающихся в Московском городском нефрологическом центре после аллогенной трансплантации почки (АТП), выполненной в 1989-2017 гг. Для оценки факторов риска ПТСД были отобраны 50 пациентов с ПТСД и идентичные по полу, возрасту, длительности проживания с аллотрансплантатом почки 50 пациентов без ПТСД. Для анализа инсулинорезистентности и функциональной активности β -клеток поджелудочной железы рассчитывали индексы IR-НОМА и НОМА- β , соответственно.

Результаты. ПТСД в течение более одного года после АТП развился у 201 (13%) из 1546 пациентов. Развитие ПТСД ассоциировалось с индексом массы тела ($p=0,001$), окружностью талии ($p=0,031$), функциональной активностью β -клеток ($p=0,0001$) и инсулинорезистентностью ($p=0,05$). Пациенты с ПТСД получали такролимус достоверно чаще, чем больные без ПТСД (66% и 46%, соответственно, $p=0,044$).

Заключение. В среднем у каждого седьмого пациента более чем через 1 год после АТП развивается ПТСД, который ассоциируется с другими компонентами метаболического синдрома и применением такролимуса.

Ключевые слова. *Посттрансплантационный сахарный диабет, инсулинорезистентность, индекс массы тела, метаболический синдром, такролимус.*

По данным современных зарубежных исследований, посттрансплантационный сахарный диабет (ПТСД) встречается у 4-25% пациентов [1,2] и ассоциируется с высоким риском потери трансплантата, сердечно-сосудистых заболеваний, смерти ности и инфекционных осложнений

[2,3]. ПТСД является независимым предиктором снижения выживаемости больных [4] и увеличивает риск смерти от всех причин [5-7]. Выделяют немодифицируемые, модифицируемые и условно модифицируемые факторы риска развития ПТСД, многие из которых идентичны таковым в общей популяции [8]. В настоящее время данные о распространенности ПТСД в России и факторах риска его развития у реципиентов почечного аллотрансплантата ограничиваются результатами исследований, проводившихся в отдельных трансплантационных центрах и отделениях и не всегда в репрезентативных выборках больных.

Целью исследования было проанализировать распространенность и факторы риска развития ПТСД у реципиентов почечного аллотрансплантата на основании опыта крупного российского центра.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт пациентов, наблюдающихся в Московском городском нефрологическом центре Департамента здравоохранения города Москвы после аллогенной трансплантации почки (АТП), выполненной с января 1989 г. по декабрь 2017 г. Критериями исключения из исследования были отсутствие информации о посттрансплантационном периоде, срок наблюдения менее 1 года после АТП, диагноз сахарного диабета до АТП, сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы, наличие двух и более трансплантаций почки в анамнезе.

На втором этапе работы отбирали больных с впервые выявленным в посттрансплантационном периоде СД, диагностированным согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Американской диабетической ассоциации (АДА): глюкоза плазмы крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л (≥ 126 мг/дл), уровень глюкозы плазмы крови при случайном определении в любое время суток вне зависимости от приема пищи $\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг/дл) либо $\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг/дл) через 2 ч после перорального глюкозотолерантного теста

Для цитирования: Аллазова С.С., Новикова М.С., Бобкова И.Н. и др. Факторы риска развития посттрансплантационного сахарного диабета у реципиентов почки. *Клиническая фармакология и терапия* 2019; 28(2):44-48. DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-44-48.

(ПГТТ), уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $\geq 6,5\%$ [9].

Для оценки факторов риска ПТСД сравнивали 50 пациентов с ПТСД и идентичных по полу, возрасту, длительности проживания с аллотрансплантатом почки 50 пациентов без ПТСД. Для оценки инсулинорезистентности использовали индекс IR-НОМА (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), рассчитанный по формуле: $IR-НОМА = \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \cdot \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5$. Нормальные значения IR-НОМА 0-2,7. Для оценки функциональной активности β -клеток поджелудочной железы применяли индекс $НОМА-\beta = 20 \cdot \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / (\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} - 3,5)$. Условие в норме функция β -клеток составляет 100%.

Статистический анализ. Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи программы SPSS for Windows версии 22.0. Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проведен с помощью теста Колмогорова-Смирнова. При распределении данных, отличающихся от нормального, рассчитывали медиану (Me) и интерквартильный размах между значениями 25–75 перцентилей, либо M (SD). При нормальном распределении данных рассчитывали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число и относительную величину в процентах, а для их сравнения применяли точный критерий Фишера (двусторонний вариант). Для проверки согласия наблюдаемых и ожидаемых частот вычисляли критерий χ^2 . Проведен расчет рисков с определением отношения шансов (ОШ, odds ratio). Для изучения взаимодействия между показателями анализировали ранговую корреляцию Спирмена (Rs). При проведении сравнения сформированных групп пациентов для признаков, имеющих нормальное распределение, использовали критерий Стьюдента, для признаков, имеющих распределение, отличное от нормального, – критерий Манна-Уитни. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным 5% ($p=0,05$).

Результаты

Из 2146 пациентов, перенесших АТП, были отобраны 1546 больных, соответствовавших критериям включения. Частота ПТСД среди пациентов, проживших более одного года после АТП, составила 13% (201/1546). Среди отобранных 50 пациентов с ПТСД развитие диабета наблюдали в среднем через 1,29 [0,31;3,12] года после АТП, в том числе у 22 (44%) – в течение первого года после операции.

Сравнительная характеристика реципиентов почечного трансплантата, у которых анализировали факторы риска ПТСД, представлена в табл. 1. Все пациенты получали иммуносупрессивные препараты по стандартной трехкомпонентной схеме в средних поддерживающих дозах, в том числе циклоспорин А или такролимус, преднизолон в сочетании с микофенолата мофетиллом или ингибиторами mTOR (мишени рапамицина млекопитающих), а также терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина II и статинами. На момент исследования у всех реципиентов была стабильной функция аллотрансплантата почки, отсутствовали ост-

ТАБЛИЦА 1. Характеристика двух групп пациентов, перенесших АТП

Показатели	ПТСД (n=50)	Без ПТСД (n=50)	p
Мужчины, n (%)	27 (54)	27 (54)	>0,05
Возраст на момент АТП, годы	51,02±11,87	49,42±11,40	>0,05
Возраст на момент обследования, годы	59,30±10,37	59,10±10,38	>0,05
Срок от АТП до исследования, годы	8,52±5,46	9,62±6,30	>0,05
ИМТ, кг/м ²	28,70 [25,35;31,95]	25,75 [23,78;28,53]	0,001
ИМТ, n (%)			
18,5–24,9 кг/м ²	11 (22)	21 (42)	0,033
25–29,9 кг/м ²	19 (38)	22 (44)	0,685
≥ 30 кг/м ²	20 (40)	7 (14)	0,006
ОТ, см	104,82±11,19	97,12±12,84	0,031
ОТ/ОБ	0,99±0,80	0,96±0,10	0,340

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер. ИМТ имел распределение, отличающееся от нормального, в связи с чем представлен в виде медианы и интерквартильного размаха

рые инфекционные заболевания или другие факторы, способствующие развитию транзиторной гипергликемии в позднем посттрансплантационном периоде.

У больных с ПТСД по сравнению с пациентами без ПТСД на момент АТП были выше индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии, в три раза чаще встречалось ожирение и в два раза реже определялась нормальная масса тела (табл. 1). У пациентов с ПТСД выявлена прямая корреляция ИМТ с уровнем гликемии натощак ($R_s=0,410$, $p=0,001$) и HbA_{1c} ($R_s=0,410$, $p=0,001$) за счет больных с избыточной массой тела и ожирением, так как у пациентов с нормальным ИМТ данные взаимосвязи отсутствовали. ИМТ также коррелировал с окружностью талии и бедер. Более тесная связь между данными показателями отмечалась у пациентов с ПТСД (ИМТ-ОТ: $R_s=0,760$, $p<0,001$, и $R_s=0,643$, $p=0,005$; ИМТ-ОБ: $R_s=0,904$, $p<0,001$, и $R_s=0,630$, $p=0,005$, у больных с ПТСД и без ПТСД, соответственно).

При регрессионном анализе, выполненном с помощью бинарной логистической регрессии, обнаружена связь между развитием ПТСД и величиной ИМТ [Exp (V)=1,218; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,083–1,370; $p=0,001$]. Шанс развития ПТСД у пациентов с ИМТ $\geq 24,9$ кг/м² составил 2,570 (95% ДИ 1,072–6,150; $p=0,032$).

Отношение альбумин/креатинин мочи достоверно не отличалось у больных с ПТСД и без ПТСД (1,60 [0,50;5,35] и 1,88 [0,99;7,01], соответственно; $p=0,501$), в то время как средняя скорость клубочковой фильтрации (СКФ) была выше в группе пациентов с ПТСД (58,10±20,45 и 48,00±16,78 мл/мин, соответственно; $p=0,009$), по-видимому, за счет характерной для СД гиперфильтрации.

Индекс инсулинорезистентности IR-НОМА у больных с ПТСД был выше, чем у пациентов без ПТСД (2,89±1,93 и 2,10±1,29, соответственно $p=0,05$). Кроме того, у больных ПТСД отмечено снижение функциональной активности β -клеток (табл. 3). У реципиентов

ТАБЛИЦА 2. Показатели метаболизма у пациентов двух групп

Показатели	ПТСД (n=50)	Без ПТСД (n=50)	p
IR-НОМА	2,89±1,93	2,10±1,29	0,05
НОМА-β	58,70 [37,80;92,70]	101,65 [68,13;144,45]	0,0001
Общ. холестерин, ммоль/л	5,04±1,49	5,27±1,19	0,146
Триглицериды, ммоль/л	2,30±1,45	1,63±0,71	0,021
ЛНП, ммоль/л	2,82±1,32	3,13±1,02	0,095
Мочевая кислота, мкмоль/л	415,82±101,01	434,54±102,32	0,236

ТАБЛИЦА 3. Средние дозы иммуносупрессантов у пациентов двух групп, мг/сут

Препараты	ПТСД (n=50)	Без ПТСД (n=50)	p
Такролимус	4,5±2,9	5,4±2,1	0,78
Циклоспорин А	173,5±71,5	185,0±70,3	0,56
Преднизолон	4,8±1,0	5,3±1,7	0,15

почечного трансплантата с ПТСД, в отличие от пациентов без ПТСД, выявлена прямая связь между IR-НОМА и ИМТ ($R_s=0,392$, $p=0,005$, и $R_s=0,246$, $p=0,088$, соответственно). При регрессионном анализе установлена связь между развитием ПТСД и инсулинорезистентностью, оцененной с помощью IR-НОМА [Exp (B) = 1,360, 95% ДИ 1,042–1,785, $p=0,024$].

Средний уровень атерогенных липопротеидов низкой плотности (ЛНП) не достигал рекомендованных целевых значений [10] и был одинаково повышен в обеих группах пациентов. Две группы не отличались и по среднему уровню мочевой кислоты в сыворотке (табл. 2).

Мы проанализировали влияние на частоту развития ПТСД режимов иммуносупрессивной терапии, в частности приема препаратов с наиболее выраженным диабетогенным эффектом – глюкокортикостероидов и ингибиторов кальциневрина. Пациенты с ПТСД получали такролимус достоверно чаще, чем больные без ПТСД (66% и 46%, соответственно, $p=0,044$), в то время как средние дозы препарата не отличались между двумя группами (табл. 3). В то же время у больных без ПТСД достоверно чаще использовали режимы иммуносупрессии с циклоспорином А, средние дозы которого был также сопоставимым в двух группах.

Частота применения глюкокортикостероидов у больных с ПТСД и без ПТСД была сходной (92% и 100%, соответственно).

Обсуждение

По данным нашего исследования, ПТСД развивался у каждого седьмого пациента, прожившего более одного года после АТП, что согласуется с зарубежными данными [1,2]. Заболеваемость СД среди реципиентов почечного трансплантата в Российской Федерации в четыре раза превышает таковую в общей популяции [11], что подчеркивает актуальность проблемы ПТСД и указывает на важность мониторинга и своевременной коррекции факторов риска его развития.

В. Kasiske и соавт. при анализе данных US Renal Data System (USRDS) выявили сильную ассоциацию между возрастом и развитием ПТСД [5,12]. Мы нивелировали влияние этого фактора риска, подобрав идентичных по возрасту реципиентов почечного трансплантата, что позволило проанализировать значение метаболических нарушений. В настоящее время убедительно доказано, что метаболический синдром является независимым фактором риска развития ПТСД [13,14]. В ретроспективном исследовании у 640 реципиентов почечного трансплантата развитие ПТСД в первый год после АТП коррелировало с числом компонентов метаболического синдрома: при наличии одного компонента ПТСД развился у 24,2% пациентов, двух компонентов – у 29,3%, трех компонентов – у 31,0%, четырех компонентов – у 34,8%, 5 компонентов – у 73,7% ($p=0,001$) [15]. В ряде исследований установлена роль избыточной массы тела и ожирения в развитии ПТСД [12,13]. При анализе базы USRDS было показано, что относительный риск развития ПТСД у реципиентов трансплантата почки с ИМТ от 25 до 29,9 кг/м² составил 1,39, а у пациентов с ИМТ более 30 кг/м² он увеличился до 1,85 ($p<0,0001$) [14]. В нашем исследовании средний ИМТ у пациентов с ПТСД был выше, чем у больных без ПТСД. Кроме того, больные с ПТСД достоверно чаще страдали ожирением. Шанс развития ПТСД у пациентов с избыточной массой тела и ожирением был в 2,57 раз выше, чем у больных с нормальным ИМТ.

Основой всех проявлений метаболического синдрома является инсулинорезистентность. В некоторых исследованиях у пациентов с ПТСД после АТП были выявлены увеличение резистентности к инсулину и отсутствие компенсаторного увеличения секреции инсулина [16,17]. По данным этих исследований, именно IR-НОМА является предиктором ПТСД [16]. В нашем исследовании IR-НОМА у пациентов с ПТСД не достигал высоких абсолютных значений, что можно объяснить применением сахароснижающих препаратов, в том числе корригирующих инсулинорезистентность. Однако у больных ПТСД средний IR-НОМА был достоверно выше, чем у реципиентов почечного трансплантата без ПТСД. При регрессионном анализе установлена связь между развитием ПТСД и инсулинорезистентностью. По нашим данным, впервые выявленный ПТСД развивается как на фоне периферической инсулинорезистентности, так и сниженной функциональной активности β-клеток, о чем свидетельствовало значительное (почти в 2 раза) снижение в этой группе показателя НОМА-β. Определенный вклад в эти изменения вносит проводимая после трансплантации иммуносупрессивная терапия. Механизмы развития инсулинорезистентности, ассоциированной с иммуносупрессивными препаратами, продолжают изучаться.

Н. Вауер и соавт. с помощью многофакторного анализа продемонстрировали значение содержания ЛНП как независимого фактора риска развития ПТСД [15]. Средний уровень атерогенных ЛНП в нашем исследовании не различался у пациентов двух групп, хотя в целом

он превышал рекомендованные целевые значения [10], несмотря на прием статинов, назначенных большинству пациентов еще на этапе лечения диализом. Поддержанию атерогенной гиперлипидемии способствуют ожирение и проводимая в посттрансплантационном периоде иммуносупрессия.

Иммуносупрессивная терапия – наиболее значимый модифицируемый фактор риска развития ПТСД. Глюкокортикостероиды стимулируют глюконеогенез, увеличивают инсулинорезистентность, подавляют секрецию инсулина, а в высоких дозах индуцируют апоптоз бета-клеток поджелудочной железы [18]. F. Luan и соавт. при ретроспективном анализе базы данных Organ Procurement Transplant Network/Scientific Registry of Transplant Recipient (OPTN/SRTR), состоящей более чем из 25000 реципиентов трансплантата почки, показали, что при иммуносупрессивной терапии, не включающей глюкокортикостероиды, вероятность развития ПТСД значительно снижается [19]. В нашем исследовании глюкокортикостероиды применялись в обеих группах практически с одинаковой частотой и в сопоставимых дозах, что позволило оценить вклад в развитие ПТСД ингибиторов кальциневрина, которые являются основой современной иммуносупрессивной терапии после АТП. Хорошо известны диабетогенные эффекты ингибирования кальциневрина, обусловленные активацией апоптоза, торможением роста и пролиферации бета-клеток, снижением содержания мРНК и белка-субстрата инсулинового рецептора, нарушением глюкозоиндуцированной секреции инсулина [18]. Есть данные, показывающие прямой эффект ингибиторов кальциневрина на НОМА- β и IR-НОМА [16]. У такролимуса способность индуцировать развитие СД выражена сильнее, чем у циклоспорина А. Так, в исследовании DIRECT развитие ПТСД или нарушения гликемии натощак через полгода после трансплантации при лечении такролимусом наблюдали достоверно, чем при применении циклоспорина А (33,6% и 26,0%, соответственно, $p=0,046$) [20]. Мы также подтвердили более выраженный диабетогенный эффект такролимуса. В нашем исследовании 66% пациентов с ПТСД получали такролимус, а 34% – циклоспорин А, в то время как у пациентов без ПТСД чаще применяли циклоспорин А.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что ключевую роль в развитии ПТСД, наряду с популяционными факторами риска (ожирение, инсулинорезистентность), играет иммуносупрессивная терапия, назначаемая после трансплантации. Выбор протокола иммуносупрессии или его модификация у пациентов, входящих в группу риска развития СД, постоянный мониторинг и своевременная коррекция показателей липидного и углеводного обмена, нормализация массы тела должны быть в фокусе внимания нефрологов и эндокринологов. Эти меры позволят предупредить развитие ПТСД или затормозить его прогрессирование, что может привести к улучшению выживаемости реципиентов почечного аллотрансплантата, снижению риск потери трансплантата и

частоты сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных.

Конфликт интересов: нет.

1. Abdulrahman MM, Idris MA, Elhakimi WF, et al. New-onset diabetes after transplantation among renal transplant recipients at a new transplant center. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2018;29(4):863-71.
2. Bzoma B, Konopa J, Chamienia A, et al. New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation – a paired kidney analysis. *Transplant Proc* 2018;50:1781-5.
3. Burroughs TE, Swindle J, Takemoto S, et al. Diabetic complications associated with new-onset diabetes mellitus in renal transplant recipients. *Transplantation* 2007;83:1027-34.
4. Cosio FG, Pesavento TE, Kim S, et al. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney Int* 2002;62:1440.
5. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003;3(2):178-85.
6. Joss N, Staatz CE, Thomson AH, et al. Predictors of new onset diabetes after renal transplantation. *Clin Transplant* 2007;21:136.
7. Bee YM, Tan HC, Tay TL, et al. Incidence and risk factors for development of new-onset diabetes after kidney transplantation. *Ann Acad Med Singapore* 2011;40:160-7.
8. Special Issue: KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2009;9:S199.
9. Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes-2014. *Diabetes care* 2014;37(Suppl 1):S14-S80.
10. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет 2017;20(1S):1-112. [Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus* 2017;20(1S):1-112 (In Russ.)].
11. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет 2018;3:144-59. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes Mellitus* 2018;3:144-59 (In Russ.)].
12. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, et al. Posttransplant diabetes mellitus: increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int* 2001;59(2):732-7.
13. Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, et al. Clinical diagnosis of metabolic syndrome: predicting new-onset diabetes, coronary heart disease, and allograft failure late after kidney transplant. *Transplant Intern* 2012;25(7):748-57.
14. Shah T, Kasravi A, Huang E, et al. Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transplantation* 2006;82(12):1673-6.
15. Bayer ND, Cochetti PT, Anil Kumar MS, et al. Association of metabolic syndrome with development of new onset diabetes after transplantation. *Transplantation* 2010;90(8):861-6.
16. Nagaraja P, Ravindran V, Morris-Stiff G, Baboolal K. Role of insulin resistance indices in predicting new-onset diabetes after kidney transplantation. *Transplant Intern* 2013;26:273-80.
17. Sharif A, Ravindran V, Moore RH, et al. Insulin resistance indexes in renal transplant recipients maintained on tacrolimus immunosuppression. *Transplantation* 2010;89:327.
18. Скланник И.А., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Посттрансплантационный сахарный диабет. Сахарный диабет 2015;18(2):20-31. [Sklyanik IA, Shamkhalova MSh, Shestakova MV. Post-transplantation diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus* 2015;18(2):20-31 (In Russ.)].
19. Luan FL, Steffick DE, Ojo AO. New-onset diabetes mellitus in kidney transplant recipients discharged on steroid-free immunosuppression. *Transplantation* 2011;91(3):334-41.
20. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2004;4(4):583-95.

Risk factors for development of new-onset diabetes after kidney transplantation

S.S. Allazova¹, M.S. Novikova², I.N. Bobkova³, L.A. Bobrova¹, O.N. Kotenko^{3,4}, E.M. Shilov¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

²Endocrinology Dispensary of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia,

³Municipal Clinical Hospital №52, Moscow, Russia

⁴Russian University of Peoples' Friendship, Moscow, Russia

Aim. To analyse the prevalence and risk factors for development of new-onset diabetes after kidney transplantation (NODAT).

Material and methods. We retrospectively studied the medical records of patients who received a kidney transplant in 1989-2017. Factors associated with NODAT were studied in 50 patients with NODAT and 50 age and gender matched patients without NODAT. Insulin resistance and functional activity of beta-cells were evaluated using IR-HOMA and HOMA- β , respectively.

Results. Within more than one year after kidney transplantation, NODAT has developed in 201 (13%) of 1546 kidney transplant recipients. NODAT was associated with body mass index ($p=0.001$), waist circumference ($p=0.031$), functional activity of beta-cells ($p=0.0001$), and insulin resistance ($p=0.05$). Treatment with tacrolimus was more common in patients with NODAT than in patients without NODAT (66% and 46%, respectively, $p=0.044$).

Conclusion. At average of 1.3 years after kidney trans-

plantation, every seventh patient develops NODAT that is associated with other components of metabolic syndrome and treatment of tacrolimus.

Key words. *New-onset diabetes, kidney transplantation, insulin resistance, body mass index, metabolic syndrome, tacrolimus.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: S.S. Allazova, Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Rossolimo, 11/5, Moscow, 119435, Russia. tallis-asoto@rambler.ru.

To cite: Allazova SS, Novikova MS, Bobkova IN, et al. Risk factors for development of new-onset diabetes after kidney transplantation. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2019;28(2):44-48. DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-44-48.

Особенности эволюции и прогностическое значение поражения сердца у больных системным AL-амилоидозом

В.В. Рамеев, Л.В. Козловская, А.С. Рамеева, П.П. Тао, С.В. Моисеев

Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, клиника им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

Для корреспонденции:
В.В. Рамеев. Клиника им. Е.М. Тареева, Москва, 119435, Россолимо, 11/5. vvrameev@mail.ru.

Цель. Изучение прогностического значения поражения сердца у пациентов с системным AL-амилоидозом.

Материал и методы. В исследование включали пациентов с системным AL-амилоидозом, госпитализированных в стационар с 1995 по 2017 гг. Для подтверждения диагноза амилоидоза проводили окраску биоптата конго красным с последующей микроскопией в поляризованном свете.

Результаты. У больных AL-амилоидозом наиболее неблагоприятное влияние на выживаемость и риск летального исхода оказывали хроническая сердечная недостаточность (критерий Гехана=2,525384, $p=0,001292$, $\chi^2=10,3549$, $df=1$, $p=0,01156$) и ортостатическая гипотензия (F-критерий Кокса=1,927153, $p=0,00731$, $\chi^2=5,30111$, $df=1$, $p=0,021314$). В отсроченном периоде заболевания время максимальной частоты летальных исходов обычно приходилось на период формирования хронической почечной недостаточности (ХПН), что снижало прогностическое значение хронической сердечной недостаточности. На этом сроке ожидаемая продолжительность жизни больных ортостатической гипотензией и/или ХПН составила 28 мес, в то время как у остальных — 123 мес ($p=0,00007$). Единственным способом улучшения прогноза у больных AL-амилоидозом в настоящее время является применение быстродействующих схем на основе бортезомиба. В многофакторной модели деревьев классификации значимость этого фактора составила 100 баллов из 100 возможных.

Заключение. В прогрессировании системного AL-амилоидоза неблагоприятное прогностическое значение имеют ортостатическая гипотензия и хроническая сердечная недостаточность, однако ведущую роль в реализации этих факторов играет ХПН, что указывает на важность кардиоренального синдрома в прогрессировании AL-амилоидоза.

Ключевые слова. AL-амилоидоз, кардиомиопатия, хроническая болезнь почек, ортостатическая гипотензия, бортезомиб.

Для цитирования:
Рамеев В.В., Козловская Л.В., Рамеева А.С. и др. Особенности эволюции и прогностическое значение поражения сердца у больных системным AL-амилоидозом. Клиническая фармакология и терапия. 2019;28(2): 49-56. DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-49-56.

Системный амилоидоз многие десятилетия оставался малоизученной проблемой. В представлении многих врачей это заболевание не поддается лечению и характеризуется быстрым прогрессированием и фатальным прогнозом. Однако за последние 30 лет наметилось существенное продвижение в представлениях об амилоидозе, появились эффективные методы лечения, благодаря чему существенно улучшился прогноз. В первую очередь установлена неоднородность белкового состава амилоидных фибрилл. Показано, что основным фактором образования амилоида является появление в ткани белка-предшественника, структура которого нестабильна и способна формировать агрегаты амилоида. Масса этого белка-предшественника может достигать 80% массы амилоида. Таких белков известно более 30, у каждого из них отличаются биологические функции, механизмы синтеза и утилизации, что позволило приблизиться к пониманию механизмов развития отдельных форм амилоидоза, создать новую классификацию амилоидоза и обосновать дифференцированные подходы к лечению [1].

Диагноз амилоидоза устанавливают по результатам биопсии пораженных тканей обнаружением конгофильной субстанции, способной давать яблочно-зеленое свечение при микроскопии в поляризованном свете (свойство двойного лучепреломления). Следующим этапом диагностики амилоидоза, согласно современной классификации, является выявление в составе амилоида основного белка-предшественника, что позволяет установить основную форму (тип) амилоидоза.

Согласно нашим данным ($n=326$), самой частой формой системного амилоидоза в настоящее время является AL (44%), ассоциированный с плазматочными дискразиями (олигосекреторные моноклональные гаммапатии, множественная миелома). В то же время частота поствоспалительного реак-

тивного АА-амилоидоза существенно снизилась. Эта форма занимает вторую позицию в структуре форм амилоидоза (43%), третьей по частоте формой является АТТР-амилоидоз (6%). На похожую структуру форм амилоидоза, но с еще более существенной тенденцией к снижению частоты АА (18%) указывают и европейские исследователи [2].

Необходимой предпосылкой для системного AL-амилоидоза является появление в костном мозге аномального клона плазматических клеток, способного продуцировать амилоидогенные иммуноглобулины или их фрагменты. Указанием на моноклональное происхождение патологических иммуноглобулинов является их способность формировать особую фракцию при электрофорезе, состоящую из одного и того же типа тяжелой и/или легкой цепей иммуноглобулинов. Осознание связи AL-амилоидоза с плазматическими дискразиями открыло новую эру в лечении больных.

Наиболее значительной публикацией, обобщающей на примере обширной группы больных AL-амилоидозом спектр клинических проявлений, подходы к диагностике и оценке прогноза до широкого внедрения современных методов химиотерапии, была статья признанных авторитетов по проблеме амилоидоза R. Kyle и M. Gertz "Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases", опубликованная в 1995 г. [3]. Заболевание характеризуется выраженной системностью поражения с вовлечением почек (протеинурия у 73% больных, нефротический синдром у 30%, почечная недостаточность у 25%), сердца (хроническая сердечная недостаточность у 22%, утолщение стенок миокарда у 47%), нервной системы (полиневропатия у 17,5%, ортостатическая гипотензия у 12,5%), печени (у 25%), селезенки (у 5%), синдромом карпального канала (у 21,5%). Средняя продолжительность жизни составляла всего 13,2 месяца. Выживаемость была выше у пациентов с преимущественным поражением почек (16 месяцев) или периферической нервной системы (26 месяцев) и ниже у больных с застойной сердечной недостаточностью (4 месяца) и ортостатической гипотензией (12 месяцев). Среди параметров амилоидной кардиопатии прогностически наиболее неблагоприятными были утолщение миокарда ≥ 15 мм и снижение фракции выброса левого желудочка менее 40%. Эхокардиографические признаки изолированной систолической дисфункции определялись только у 5% больных, а наиболее частым нарушением внутрисердечной гемодинамики были признаки диастолической дисфункции (у 34%), в том числе изолированной (у 18%).

Применение различных методов химиотерапии, направленных на эрадикацию амилоидогенного клона плазматических клеток, позволило существенно увеличить продолжительность жизни больных. Уже к 2004 г. A. Dispenzigi и соавт. констатировали, что от 40 до 80% больных в зависимости от примененного метода лечения живут более 4 лет [4].

На Международном симпозиуме по амилоидозу в 2012 г. были скорректированы критерии диагноза и

оценки прогноза [4,5]. К традиционным признакам прогрессирования амилоидоза сердца (дальнейшее утолщение миокарда на 2 мм и более, увеличение класса хронической сердечной недостаточности, снижение фракции выброса левого желудочка на 10% и более) добавлен сывороточный уровень NT-proBNP (особенно более 1800 нг/л). Однако содержание этого пептида в крови зависит от почечного клиренса и может отражать не только тяжесть поражения сердца, но также выраженность хронической почечной недостаточности [6]. В целом в последние годы отмечается тенденция к повышению значения почечной недостаточности при оценке прогноза у больных AL-амилоидозом [7]. По-видимому, тяжелый амилоидоз сердца в современных условиях эффективного воздействия на амилоидогенный клон плазматических клеток не является самостоятельным и ведущим фактором неблагоприятного прогноза и требует учета в первую очередь системности органического поражения.

Целью исследования было изучение прогностического значения поражения сердца у пациентов с системным AL-амилоидозом.

Материал и методы

В исследование включали пациентов с системным AL-амилоидозом, госпитализированных в стационар с 1995 по 2017 гг. Для подтверждения диагноза амилоидоза проводили окраску биоптата конго красным и последующую микроскопию в поляризованном свете. Морфологическое исследование проводилось в экспертной лаборатории по проблеме амилоидоза Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Диагноз AL-амилоидоза устанавливали по наличию моноклональной гаммапатии, которую диагностировали с применением высокочувствительных методов иммунофлюоресценции и количественного определения свободных легких цепей иммуноглобулинов в лаборатории гуморального иммунитета Гематологического Научного Центра МЗ РФ. Исчезновение моноклональной гаммапатии в процессе лечения свидетельствовало об иммунологической ремиссии и указывало на прекращение дальнейшего прогрессирования амилоидоза.

Критериями амилоидной кардиопатии считали наличие утолщения стенки миокарда (12 мм и более) или иных структурно-функциональных изменений в сердце у больных с морфологически верифицированным амилоидозом. Согласно консенсусу экспертов, подтверждать наличие амилоидной кардиопатии морфологическим исследованием миокарда не обязательно при наличии морфологического подтверждения амилоидоза другой локализации.

Учитывая качественный характер большинства переменных, при статистической обработке применяли преимущественно непараметрические статистические методы, прогностические факторы оценивались, главным образом, методом сравнения кривых выживаемости Каплана-Мейера. С целью суммирования и ранжирования факторов прогноза применен метод многофакторного анализа деревьев классификации.

Результаты

Среди 359 больных системным амилоидозом были отобраны 110 больных системным AL-амилоидозом (45 женщин, 65 мужчин), средний возраст 53 года, меж-

ТАБЛИЦА 1. Основные клинические проявления AL-амилоидоза (n=110)

Проявления	n	%
<i>Нефропатия</i>	106	97
Протеинурия	100	92
<1 г/сут	21	19
1-3 г/сут	15	14
≥3 г/сут	64	59
Гематурия	30	28
Нефротический синдром	69	63
Альбуминемия ≥25 г/л	42	39
Альбуминемия 20-24 г/л	15	14
Альбуминемия 15-19 г/л	9	8
Альбуминемия <15 г/л	3	3
Стадия ХБП		
1	17	16
2	34	31
3	36	33
4	18	17
5	1	1
<i>Кардиопатия</i>	81	74
Хроническая сердечная недостаточность	72	66
I функциональный класс	18	18
II функциональный класс	24	23
III функциональный класс	30	29
Снижение фракции выброса <55%	24/92	26
Межжелудочковая перегородка ≥12 мм	66/92	71
Диастолическая дисфункция	67/92	73
с объемной перегрузкой	39/92	42
с псевдонормализацией E/A	5/92	5
рестриктивного типа	23/92	25
Псевдостенокардия	16	16
QRS в стандартных отведениях <5 мм	18/63	29
<i>Поражение печени</i>	76	70
Увеличение печени	66	61
Внутрипеченочный холестаз	52	48
Холестаз с кожным зудом и желтухой	20	18
Ортостатическая гипотензия	49	47
Синкопе	18	17
Моторная диарея	23	21
Периферическая полиневропатия	24	22
Туннельные синдромы	11	10
Амилоидоз мягких тканей	42	39
Макроглоссия	16	15
Миопатия	18	17
Склеродермоподобный синдром	2	2
Кожные геморрагии	29	27
Лимфаденопатия	18	17

квартильный размах – 41-62 лет), которых наблюдали в течение от 3 месяцев до 13 лет. Диагноз амилоидоза у всех больных был подтвержден при биопсии почки (у 33), кишечника (у 60), печени (у 2), кожи (у 4), лимфатических узлов (у 4), десны (у 3), миокарда (у 2), легко-

го (у 1), костного мозга (у 1).

Практически у всех больных наблюдалось поражение почек (97%, табл. 1), которое более чем в половине случаев проявлялось нефротическим синдромом, в том числе тяжелым (гипоальбуминемия менее 20 г/л), и хронической почечной недостаточностью (хроническая болезнь почек 3-5 стадии). Вторым по частоте было поражение сердца (74%), сопровождавшееся хронической сердечной недостаточностью. Следует отметить, что примерно у 11% больных нарушение кровообращения отсутствовало, а амилоидоз сердца был диагностирован на основании утолщения стенок миокарда или диастолической дисфункции. У большинства больных с амилоидозом сердца определялись нарушения диастолической функции (73%), однако рестриктивные нарушения внутрисердечной гемодинамики отмечены только в 25% случаев. Снижение фракции выброса левого желудочка менее 55% также выявлено только у четверти больных (26%). У половины больных имелась ортостатическая гипотензия (47%), обусловленная амилоидным поражением нервных сплетений сосудов с последующей потерей способности к адекватному рефлекторному контролю гемодинамики. У 17% больных ортостатическая гипотензия сопровождалась тяжелой сосудистой недостаточностью с развитием синкопальных состояний.

Медиана продолжительности жизни составила 54 месяца. Обращает на себя внимание значительное увеличение этого параметра с 37 до 90 месяцев после 2006 г., когда в рутинную клиническую практику были внедрены современные высокочувствительные методы выявления моноклональных гаммапатий и, соответственно, лечения AL-амилоидоза.

Наибольшее неблагоприятное влияние на течение заболевания и риск летального исхода оказывали хроническая сердечная недостаточность и ортостатическая гипотензия, а также основные структурно-функциональные параметры миокарда (табл. 2). Противоречивое прогностическое значение имела хроническая почечная недостаточность, наличие которой не влияло на медиану выживаемости, но увеличивало риск летального исхода. Нефротический синдром и другие клинические проявления (поражение печени, мягких тканей, периферической нервной системы) существенного прогностического значения не имели.

ТАБЛИЦА 3. Факторы неблагоприятного прогноза у больных AL-амилоидозом

Фактор	Медиана продолжительности жизни			Число летальных исходов		
	При наличии синдрома	При отсутствии синдрома	p	При наличии синдрома	При отсутствии синдрома	p
Хроническая сердечная недостаточность	29	102	0,01156	42	19	0,00129
Ортостатическая гипотензия	37	73	0,00731	35	26	0,02131
Толщина миокарда >14 мм	29	73	0,04234	32	24	0,01949
Рестриктивная диастолическая дисфункция	28	73	0,04861	34	21	0,00058
Снижение сократимости миокарда	26	78	0,04453	17	37	0,18161
Хроническая почечная недостаточность	41	65	0,47348	38	25	0,02562
Нефротический синдром	41	80	0,32899	17	37	0,54034

Примечание: при сравнении кривых выживаемости различия оценивали по критерию Гехана-Вилкоксона, при наличии значительных пересечений кривых использовали F-критерий Кокса. Нефротический синдром с гипоальбуминемией менее 25 г/л

ТАБЛИЦА 3. Хронология прогрессирования AL-амилоидоза

Событие	Число синдромов	Срок наступления события, мес.
Клинический дебют	2 (1-4)	
Событие 2	5 (3-6)	12,15 (8,29-23,38)
Событие 3	6 (5-7)	29,18 (20,85-47,08)
Событие 4	6 (5-8)	48,15 (33,41-76,33)
Событие 5	6 (5-9)	84,64 (54,7-101,72)

Примечание: в скобках приведен 25-75% диапазон. Срок от события 2 до диагноза составил 5,38 (3,41-6,72) мес, до начала лечения - 16,92 (8,03-33,61) мес.

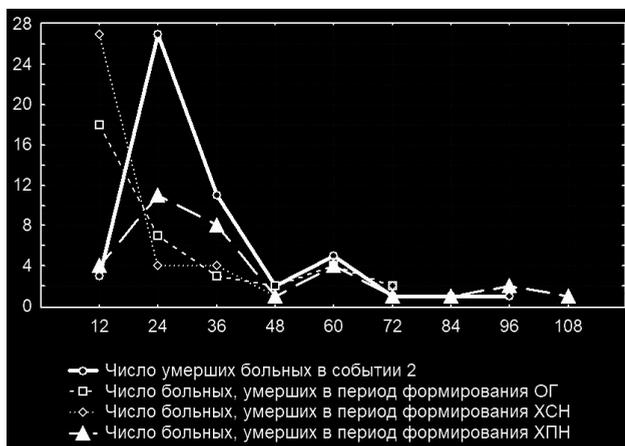


Рис. 1. Динамика смертности в период формирования ортостатической гипотензии (ОГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической почечной недостаточности (ХПН) в сравнении с динамикой смертности в событии 2

При описании хронологии возникновения и прогрессирования клинических проявлений мы сгруппировали их в отдельные события, исходя из следующих рассуждений. Точная дата появления тех или иных симптомов, возникающих постепенно, обычно неизвестна. В то же время продолжительность жизни больных AL-амилоидозом при естественном течении составляет в среднем 12 месяцев. Поэтому объединение в рамках одного события симптомов, развившихся по отношению друг к другу во временном интервале более 6 месяцев, не позволит описать хронологию заболевания. В связи с этим все клинические проявления, диагностированные с интервалом не более 6 месяцев, мы группировали в рамках одного клинического события. Среди клинических проявлений выделяли в первую очередь наиболее неблагоприятные и/или частые – хроническую сердечную недостаточность, утолщение миокарда, нарушения ритма и проводимости, протеинурию, нефротический синдром, хроническую почечную недостаточность, уремию, ортостатическую гипотензию, моторную диарею, синдром карпального канала, периферическую полиневропатию, холестаза, увеличение печени, а также поражение мягких тканей (в том числе кожные геморрагии, макроглоссию, миопатию), лимфаденопатию, псевдостенокардию или псевдоинфарктные

изменения на ЭКГ, осиплость голоса и др.

Согласно выбранной хронологической шкале с шагом 6 месяцев можно выделить в первую очередь событие клинического дебюта (событие 1). У 16 (14,5%) больных быстрое прогрессирование амилоидоза привело к летальному исходу уже в дебютном периоде. У 94 (85,5%) больных спустя в среднем 12 месяцев (8-23 месяца) присоединились новые клинические проявления, что позволило выделить у этих больных развитие хронологического события 2. Если в дебюте у больных, как правило, имелось 2 клинических синдрома (1-4), то ко времени события 2 обычно присоединялось еще 3 синдрома (в среднем 5 [3-6]). Обычно за событием 2 в среднем через 5 месяцев (3-7 месяцев, от дебюта в среднем через 17 месяцев) следовала дата установления диагноза AL. С событием 2 совпадал также первый пик смертности больных AL-амилоидозом (рис. 1).

У 45 (41%) больных спустя 29 месяцев от дебюта (21-47 месяцев) присоединялось в среднем еще 1 клиническое проявление (всего 6 синдромов [5-7]), что позволило выделить в течении заболевания событие 3. Начало лечения приходилось на период по середине между событиями 2 и 3 – в среднем через 17 месяцев (8-34 месяцев). У 12 (11%) и 4 (4%) больных можно было также выделить события 4 (в среднем через 48 месяцев, 33-76 месяцев) и 5 (в среднем через 85 месяцев, 55-102 месяца). Сроки этих событий существенно пересекаются с событием 3, а суммарное число клинических проявлений увеличивается несущественно (табл. 3).

При описании клинического дебюта и остальных событий их соотносили с датами основных синдромов (хроническая сердечная недостаточность, утолщение стенок миокарда, ортостатическая гипотензия, хроническая болезнь почек 3-5 стадий, нефротический синдром и протеинурия), вокруг которых группировали другие клинические проявления (с учетом установленного принципа шестимесячного интервала между ними). Многие из основных синдромов, естественно, совпадали по времени. Так, в дебюте заболевания у 37 (34%) больных имелись признаки хронической сердечной недостаточности (т.е. примерно у половины больных, у которых развился этот синдром, он был выявлен уже в начале заболевания), у 32 (29%) – нефротический синдром, у 15 (14%) – ортостатическая гипотензия, у 8 (7%) – хроническая почечная недостаточность. Среди указанных дебютных синдромов наиболее неблагоприятное влияние на выживаемость оказывала ортостатическая гипотензия (медиана продолжительности жизни 13 месяцев), в то время как выживаемость была самой высокой у пациентов, у которых заболевание начиналось с нефротического синдрома и протеинурии (40 месяцев), а также поражения печени, мягких тканей, лимфаденопатии (52 месяца). У больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с диастолической дисфункцией, утолщением стенок миокарда или хронической почечной недостаточностью медиана выживаемости составила 28 месяцев. У больных с орто-

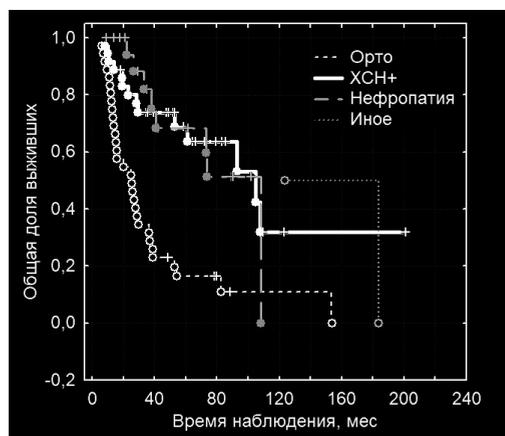


Рис. 2. Выживаемость больных AL-амилоидозом в зависимости от клинических проявлений в событии 20 орто – больные с ортостатической гипотензией. ХСН+ – больные с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с диастолической дисфункцией, утолщением миокарда или хронической почечной недостаточностью. Нефропатия – больные с нефротическим синдромом или субнефротической протениурией. Иное – больные с прогностически менее важными клиническими проявлениями.

статической гипотензией и/или хронической сердечной недостаточностью в сочетании со структурно-гемодинамическими нарушениями в миокарде или в сочетании с ХПН (подгруппа ХСН+) в дебюте медиана продолжительности жизни была значительно меньше (25 мес), чем у больных с другими дебютными проявлениями (48 мес, $p=0,000001$).

Построение кривых выживаемости на этапе события 2 (рис. 2) указывало на улучшение медианы выживаемости у больных хронической сердечной недостаточностью (102 месяца), в то время как выживаемость у больных ортостатической гипотензией оставалась относительно низкой (25 месяцев). У больных с амилоидной нефропатией на этапе события 2 ближайшие показатели выживаемости оставались относительно благоприятными, однако на отдаленных сроках (более 100 месяцев) приближались к выживаемости у больных ортостатической гипотензией и были хуже, чем у больных хронической сердечной недостаточностью.

На этом сроке резко увеличивалось число больных с

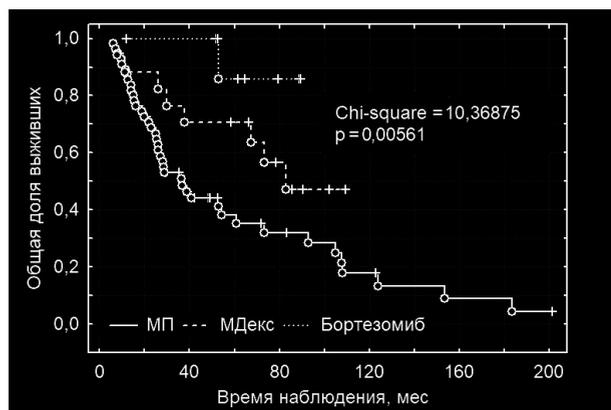


Рис. 3. Выживаемость больных в зависимости от основной схемы лечения. МП – мелфалан-преднизолон, МДекс – мелфалан-дексаметазон, Бортезомиб – мелфалан-дексаметазон-бортезомиб

хронической почечной недостаточностью – с 7% в дебюте до 27%. Причем этот и все последующие пики развития хронической почечной недостаточности четко совпадали с пиками смертности больных (рис. 1). Медиана выживаемости больных хронической почечной недостаточностью составила 29 месяцев. Среди больных с хронической сердечной недостаточностью выделить когорту больных с низкими показателями выживаемости удалось только по признаку хронической почечной недостаточности (медиана выживаемости – 41 месяц). Можно заключить, что на этом сроке прогноз был неблагоприятным у пациентов с ортостатической гипотензией и хронической почечной недостаточностью (медиана продолжительности жизни 28 месяцев против 123 месяцев у остальных больных, $p=0,00007$).

На показатели выживаемости существенно повлияло изменение тактики лечения больных, при замене в схеме лечения преднизолона на большие дозы дексаметазона – увеличение медианы продолжительности жизни с 29 до 73 месяцев. Длительность наблюдения за больными, лечеными бортезомибом, пока невелика, чтобы рассчитать достоверную медиану продолжительности жизни, однако доля выживших при лечении бортезомибом за соответствующие периоды наблюдения была выше, чем при применении дексаметазона в больших дозах (рис. 3, 4).

Обобщение прогностической модели было проведено многофакторным методом анализа деревьев классификации [8]. В алгоритм оценки были включены следующие критерии: наличие хронической сердечной недостаточности, хронической почечной недостаточности и ортостатической гипотензии. Изначально были включены также утолщение стенок миокарда более 14 мм и наличие диастолической дисфункции, однако эти параметры создавали излишнюю избыточность алгоритма, что было причиной неустойчивых результатов классификации. Оптимальные результаты давала модель с тремя указанными выше параметрами.

Проводилось одномерное ветвление методом CART (полный перебор всех возможных вариантов одномер-

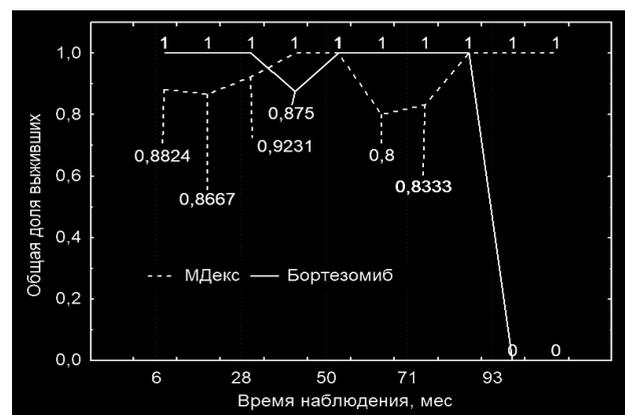


Рис. 4. Доля выживших на разных сроках от начала лечения в зависимости от схемы. МДекс – мелфалан-дексаметазон, Бортезомиб – мелфалан-дексаметазон-бортезомиб

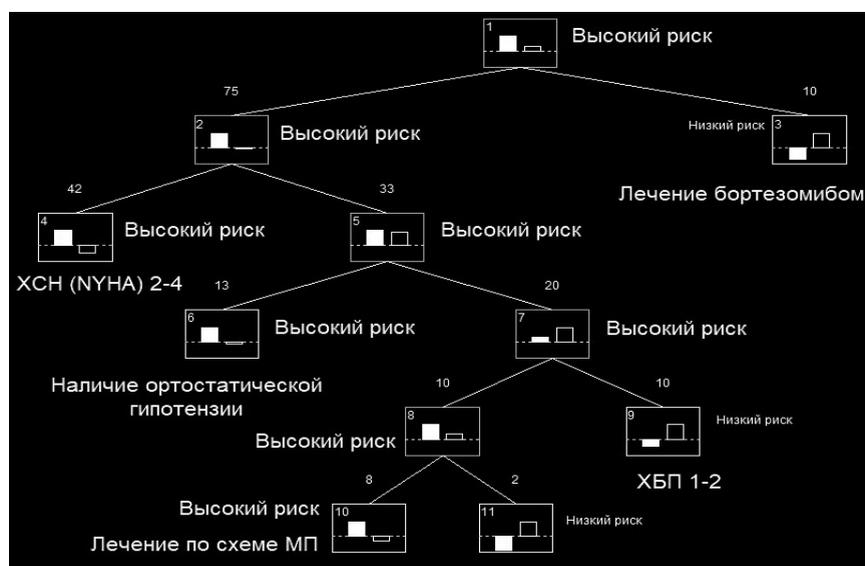


Рис. 5. Алгоритм оценки факторов риска быстрого прогрессирования AL-амилоидоза. CH - хроническая сердечная недостаточность

ного ветвления), в качестве меры согласия использовался критерий Джини. При выборе критериев точности прогноза более опасной ошибкой считали отнесение больных с неблагоприятным прогнозом к группе благоприятного прогноза, чем наоборот, поэтому этой ошибке придавали двукратный вес по сравнению с противоположной. При классификации по каждому параметру допускалась только безошибочная классификация или не более 5 ошибочных классификаций, после чего происходил переход к следующему параметру, размеры “подходящего дерева” (число узлов ветвления) оценивали с помощью 3-кратной кросс-проверки.

Согласно алгоритму (рис. 5), наиболее существенным фактором модели было лечение по современным схемам с включением бортезомиба; значимость этого фактора составила 100 баллов из 100 возможных. Среди 10 больных, попавших в группу благоприятного прогноза по этому признаку, только у 1 мы наблюдали летальный исход. Вершина этого ветвления алгоритма обладала максимальной ценой кросс-проверки, совпадающей с ценой обучающей выборки, и именно по ней оценивалась эффективность глобальной кросс-проверки (цена – 0,24088, стандартное отклонение – 0,04638), цена которой практически совпала с ценой вершины алгоритма (цена – 0,240876, стандартная ошибка – 0,046381).

Следующим по значимости фактором алгоритма была хроническая сердечная недостаточность. Значимость этого фактора составила 94 балла. Согласно алгоритму, среди 42 больных со сниженной толерантностью к физической нагрузке у 34 наблюдался летальный исход, ошибочных включений выживших больных в эту группу было немного (8).

Хотя значимость ортостатической гипотензии была ниже таковой остальных факторов – 73 балла, у 9 из 13 пациентов выявление ортостатической гипотензии

обеспечило безошибочную диагностику неблагоприятного прогноза. Значимость хронической почечной недостаточности (80 баллов) указывает на возможность эффективной оценки благоприятного прогноза у оставшихся после предыдущих ветвлений больных – алгоритм безошибочно идентифицировал 8 выживших среди 10 больных. Среди оставшихся 10 больных только лечение по схеме мелфалан-дексаметазон создает предпосылку для улучшения прогноза (2 больных), у остальных шансы неблагоприятного прогноза составляют 6 против 2.

Общее число ошибочных классификаций благоприятного прогноза составило 3 из 85, что указывает на удовлетворительную ценность алгоритма. Ошибка противоположного характера – установление неблагоприятного прогноза у больных AL-амилоидозом с благоприятным прогнозом (у 14) не является критической, так как все больные подлежат лечению.

Обсуждение

Применение современных методов диагностики и лечения привело к значительному увеличению продолжительности жизни больных AL-амилоидозом. До 1995 г. современный порог медианы продолжительности жизни преодолевали лишь 22,1% больных, а средняя продолжительность жизни составляла лишь 12 месяцев [3].

Особенностью AL-амилоидоза является малое влияние амилоидной нефропатии, в том числе тяжелого нефротического синдрома и хронической почечной недостаточности, на общую выживаемость, хотя почечные проявления развиваются практически у всех больных. Ведущими факторами неблагоприятного прогноза были хроническая сердечная недостаточность и ортостатическая гипотензия. При этом в рамках одномерной таблицы суммарных показателей остается неясным,

каким образом у больных с хронической сердечной недостаточностью реализуется неблагоприятное влияние на прогноз, так как частота наиболее тяжелых структурно-функциональных изменений в миокарде (нарушение диастолической функции, снижение сократительной способности) не превышает 25%.

Для оценки “механики” этого прогрессирования необходимо, пользуясь терминологией французского мыслителя, автора известной монографии “Рождение клиники”, М.Фуко, насыщение “плоскости” таблицы “объемом” времени, т.е. изучение хронологии развития и взаимовлияния различных клинических проявлений амилоидоза. Хронологический подход к описанию течения AL-амилоидоза позволяет выделить 3-5 последовательных событий в развитии заболевания, среди которых наиболее важное значение имеют клинический дебют и событие 2, наступающее приблизительно через 12 месяцев от дебюта. Важность события 2 подчеркивается тем, что к этому времени формируется важнейший клинический признак AL-амилоидоза – системность поражения, что дает ключ к установлению диагноза, которое следует за событием 2. Все последующие события, развивающиеся в условиях уже установленного диагноза и начатого лечения, по-видимому, в большей мере отражают сохраняющуюся инерцию прогрессирования заболевания, так как начатое лечение еще не успевает проявить свой эффект, но не сопровождаются существенным усугублением тяжести состояния.

Важнейший фактор неблагоприятного прогноза, выявленный по суммарной таблице и сохраняющий свое значение в дебюте, – хроническая сердечная недостаточность на этапе события 2 теряет свое самостоятельное неблагоприятное прогностическое значение, в отличие от ортостатической гипотензии. Влияние хронической сердечной недостаточности на прогноз реализуется на этом этапе в основном через формирование хронической почечной недостаточности. Именно с таким сочетанием ассоциирована смертность больных AL-амилоидозом. Противоречивое влияние хронической почечной недостаточности на прогноз по данным суммарной таблицы указывает на то, что она является не самостоятельным фактором, а условием, дестабилизирующим внутрисердечную гемодинамику вплоть до летального исхода. Эти данные позволяют акцентировать внимание на особой роли нарушенных кардиоренальных взаимоотношений в прогрессировании AL-амилоидоза.

Единственным фактором, способным оборвать прогрессирование заболевания в условиях системного поражения, является применение современных быстродействующих схем лечения. Это косвенно доказывает, что сами депозиты амилоида не являются существенным фактором повреждения тканей, более важен токсический эффект легких цепей иммуноглобулинов, предшественников амилоида. Элиминация амилоидогенных предшественников, вероятно, является одной из причин снижения роли хронической сердечной недостаточности в прогрессировании AL-амилоидоза и фак-

тором, предотвращающим развитие хронической почечной недостаточности. Это позволяет упредить формирование прогностически неблагоприятного кардиоренального континуума, определяющего позднюю смертность больных AL-амилоидозом.

Заключение

С целью эффективной оценки прогноза у больных AL-амилоидозом важно выделять в течении заболевания 2 фазы – клинический дебют и прогрессирование хронической болезни почек. Оценка прогноза в фазу клинического дебюта в первую очередь связана с выявлением синдромов ортостатической гипотензии и хронической сердечной недостаточности. О риске быстрого прогрессирования свидетельствует ассоциация хронической сердечной недостаточности с выраженными структурно-функциональными нарушениями в сердце по данным эхокардиографии. Важнейшим самостоятельным фактором неблагоприятного прогноза при AL-амилоидозе, потенцирующим влияние хронической сердечной недостаточности, является хроническая почечная недостаточность, что позволяет выделять в течении системного AL-амилоидоза фазу прогрессирования хронической болезни почек. Наиболее радикальным способом улучшения прогноза у больных является своевременное применение современных схем лечения AL-амилоидоза на основе бортезомиба.

Конфликт интересов: нет.

1. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid* 2016;23(4):209-213.
2. Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol* 2013;161:525–32.
3. Kyle R, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995;32(1):45-59
4. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case-control study. *Blood* 2004;103(10):3960-3.
5. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol* 2012;30:4541–9.
6. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al.. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol* 2012;30:989–95.
7. Rezk T, Lachmann HJ, Fontana M, et al. Prolonged renal survival in light chain amyloidosis: speed and magnitude of light chain reduction is the crucial factor. *Kidney Int* 2017;92(6):1476-83.
8. Халафян А.А. Учебник Statistica 6. Статистический анализ данных. М.: Бино, 2007, 600 с.

Evolution and prognostic significance of heart involvement in patients with systemic AL-amyloidosis

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

Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Aim. To study the prognostic significance of heart involvement in patients with systemic AL-amyloidosis.

Material and methods. We conducted a retrospective study in consecutive patients with systemic AL-amyloidosis, which were admitted to our clinic in 1995-2017. Diagnosis of

amyloidosis was verified histologically by Congo red staining and polarized microscopy.

Results. In patients with AL-amyloidosis, chronic heart failure and orthostatic hypotension were associated with the worst survival and the highest risk of death. In the later term, a higher mortality coincided with development of chronic renal failure that reduced a prognostic significance of chronic heart failure. At this time, expected survival in patients with and without orthostatic hypotension and/or chronic renal failure was 28 vs. 123 months, respectively ($p=0.00007$). Multifactorial analysis showed that the use of bortezomib-based rapidly acting regimens of treatment is the only possible approach to improve prognosis in patients with AL-amyloidosis.

Conclusion. Orthostatic hypotension and chronic heart

failure are associated with poor prognosis in patients with AL-amyloidosis. However, their unfavorable effect is mediated by chronic renal failure.

Key words. *AL, amyloidosis, monoclonal gammopathy, plasmatic dyscrasia, cardiomyopathy, chronic renal failure, chronic renal disease, orthostatic hypotension, bortezomib.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: V.V. Rameev. Tareev Clinic of Internal Diseases, Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia. vvrameev@mail.ru.

To cite: Rameev VV, Kozlovskaya LV, Rameeva AS, et al. Evolution and prognostic significance of heart involvement in patients with systemic AL-amyloidosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2019;28(2):49-56. DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-49-56.

ЛЕКЦИИ

Общие принципы антимикробной терапии инфекционного эндокардита

А.И. Данилов, С.Н. Козлов

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Для корреспонденции: А.И. Данилов. Смоленский государственный медицинский университет. г. Смоленск, 214019, ул. Крупской, 28. andrei.danilov@antibiotic.ru.

Назначение адекватной антимикробной терапии пациентам с инфекционным эндокардитом приводит к снижению смертности и излечению с минимальными анатомическими изменениями клапанного аппарата сердца. При этом следует отметить, что существующая практика назначения антимикробных препаратов при инфекционном эндокардите в Российской Федерации не всегда соответствует современным рекомендациям.

Ключевые слова. *Инфекционный эндокардит, антимикробная терапия, рекомендации.*

Несмотря на достигнутый прогресс в ранней диагностике и лечении, инфекционный эндокардит (ИЭ) продолжает ассоциироваться с развитием тяжелых осложнений и высокой смертностью [1]. В течение последних десятилетий увеличилось количество и изменилось соотношение основных факторов риска ИЭ. Наиболее важную роль стали играть инъекционная наркомания, кардиохирургические операции и инвазивные медицинские манипуляции, что привело к смене ведущего возбудителя, которым в настоящее время, согласно большинству исследований, является *Staphylococcus aureus* [2,3].

В последние годы отмечается рост резистентности большинства возбудителей к антимикробным препаратам, применяемым в клинической практике. В случае ИЭ основную проблему представляют метициллинорезистентные штаммы *S. aureus* (MRSA) и штаммы *Enterococcus* spp. с высоким уровнем резистентности к аминогликозидам [1,4]. Долгое время единственным антибиотиком, высоко активным в отношении MRSA, был ванкомицин. Однако в последние годы все чаще регистрируются случаи сниженной чувствительности *S. aureus* к данному препарату. В настоящее время разработаны и внедрены в клиническую практику

несколько новых антистафилококковых препаратов. Одним из них является даптомицин, обладающий высокой активностью как в отношении метициллиночувствительных штаммов *S. aureus* (MSSA), так и MRSA, а также в отношении штаммов со сниженной чувствительностью к гликопептидам [5]. Следует отметить, что преобладание *S. aureus* в структуре возбудителей ИЭ обуславливает острое течение инфекционного процесса и высокую частоту тромбоэмболических осложнений [6,7].

Принципы антимикробной терапии инфекционного эндокардита

Основополагающими принципами лечения пациентов с ИЭ являются своевременное назначение и длительное проведение антимикробной терапии. При этом предпочтительно применение препаратов с бак терицидной активностью в высоких дозах [5,8]. При ведении пациентов с ИЭ чаще всего используются рекомендации Европейского общества кардиологов 2015 г., в соответствии с которыми антимикробная терапия данного заболевания должна по возможности носить этиотропный характер [8].

В этиологической структуре ИЭ ведущую роль играют грамположительные микроорганизмы, среди которых чаще всего выделяют стафилококки, стрептококки и энтерококки [1]. В случае выделения стрептококков препаратами выбора являются бензилпенициллин, амоксициллин и цефтриаксон. При аллергии на бета-лактамы антибиотики допустимо применение ванкомицина. С целью сокращения сроков антимикробной терапии до 2 недель рекомендуется добавление аминогликозидов II поколения (табл. 1 и 2) [8].

В случае бактериемии, вызванной MSSA, при поражении как нативных, так и протезированных клапанов препаратом выбора считают оксациллин (табл. 3). У пациентов с

Для цитирования: Данилов А.И., Козлов С.Н. Общие принципы антимикробной терапии инфекционного эндокардита. *Клин фармакол тер* 2019;28(2):57-60. DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-57-60.

ЛЕКЦИИ

ТАБЛИЦА 1. Антимикробная терапия ИЭ, вызванного высокочувствительными штаммами стрептококков (минимальная подавляющая концентрация пенициллина $\leq 0,125$ мг/л)

Препараты	Доза, путь введения	Длительность	Комментарий
<i>Четырехнедельная терапия</i>			
Бензилпенициллин или амоксициллин или цефтриаксон	12-18 млн ЕД/сут в/в в 4-6 введений	4 недели	Предпочтительно у пациентов старше 65 лет, с нефропатией и поражением VIII пары черепно-мозговых нервов. При ИЭ протезированных клапанов – 6 нед
	100-200 мг/кг/сут в/в в 4-6 введений	4 недели	
	2 г/сут в/в или в/м в 1 введение	4 недели	
<i>Двухнедельная терапия</i>			
Бензилпенициллин или амоксициллин или цефтриаксон + гентамицин или нетилмицин	12-18 млн ЕД/сут в/в в 4-6 введений	2 недели	Допустимо в случае неосложненного ИЭ нативных клапанов
	100-200 мг/кг/сут в/в в 4-6 введения	2 недели	
	2 г/сут, в/в или в/м в 1 введение	2 недели	
	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение	2 недели	
	4-5 мг/кг/сут в/в в 1 введение	2 недели	
<i>При аллергии на бета-лактамы</i>			
Ванкомицин	30 мг/кг/сут в/в в 2 введения	4 недели	При ИЭ протезированных клапанов – 6 нед

ТАБЛИЦА 2. Антимикробная терапия ИЭ, вызванного относительно резистентными штаммами стрептококков (минимальная подавляющая концентрация пенициллина 0,250-2 мг/л)

Препараты	Доза, путь введения	Длительность	Комментарий
<i>Стандартная схема</i>			
Бензилпенициллин или амоксициллин или цефтриаксон + гентамицин	12-18 млн ЕД в/в в 4-6 введений	4 недели	При ИЭ протезированных клапанов – 6 нед
	100-200 мг/кг/сут в/в в 4-6 введений	4 недели	
	2 г/сут в/в или в/м в 1 введение	4 недели	
	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение	2 недели	
<i>При аллергии на бета-лактамы</i>			
Ванкомицин + гентамицин	30 мг/кг/сут, в/в в 2 введения	4 недели	При ИЭ протезированных клапанов – 6 нед
	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение	2 недели	

аллергией на бета-лактамы или имеющих бактериемию, вызванную MRSA, предпочтение следует отдавать ванкомицину (табл. 4) [8].

В условиях ведущей роли *S. aureus* в этиологической структуре ИЭ и увеличения частоты бактериемии, вызванной MRSA, проведено достаточно большое количество исследований, в которых сравнивали эффективность и безопасность стандартной схемы (ванкомицин + гентамицин) и даптомицина. В большинстве из них даптомицин не уступал стандартной схеме по эффективности, что обосновывает его назначение при бактериемии, вызванной MRSA. Преимуществами даптомицина являются отсутствие нефротоксичности, а также гораздо более низкий уровень резистентности микроорганизмов по сравнению с ванкомицином. Вместе с тем, высокая стоимость даптомицина и отсутствие дженериков существенно ограничивают частоту назначения этого препарата [8].

Учитывая возможность образования биопленок при стафилококковом ИЭ протезированных клапанов, с

целью повышения эффективности терапии через 3-5 дней после ее назначения рекомендуется добавление рифампицина [3,8].

При энтерококковой этиологии ИЭ препаратами выбора являются аминопенициллины или гликопептиды в сочетании с аминогликозидами II поколения (табл. 5) [8].

Следует отметить, что несмотря на многообразие факторов риска, грамотрицательные микроорганизмы, за исключением бактерий группы НАСЕК, являются нетипичными возбудителями ИЭ. В случае же выделения последних препарат выбора – цефтриаксон, длительность назначения которого при поражении нативных клапанов составляет 4 недели, а при поражении протезированных клапанов – 6 недель [8].

В Российской Федерации регистрируется крайне низкая частота выделения этиологически значимых возбудителей при проведении бактериологического исследования крови. Так, согласно результатам многоцентрового фармакоэпидемиологического исследова-

ТАБЛИЦА 3. Антимикробная терапия ИЭ, вызванного MSSA

Препараты	Доза, путь введения	Длительность	Комментарий
<i>Нативные клапаны</i>			
Оксациллин	12 г/сут в/в в 4-6 введений	4-6 недель	Сопутствующее назначение гентамицина не показано ввиду высокого риска нефротоксичности
Ко-тримоксазол + клиндамицин	4,8/0,96 г/сут в/в в 4-6 введений	1 нед в/в и 5 нед внутрь	
	1,8 г/сут в 3 введения	1 неделя	
<i>Протезированные клапаны</i>			
Оксациллин + рифампицин + гентамицин	12 г/сут, в/в в 4-6 введений	≥ 6 недель	Предпочтительно введение аминогликозида 1 раз в сутки с целью уменьшения риска нефротоксичности
	0,9-1,2 г/сут в/в или внутрь в 2-3 введения	≥ 6 недель	
	3 мг/кг/сут, в/в или в/м в 1-2 введения	2 недели	

ЛЕКЦИИ

ТАБЛИЦА 4. Антимикробная терапия ИЭ, вызванного MRSA

Препараты	Доза, путь введения	Длительность	Комментарий
<i>Нативные клапаны</i>			
Ванкомицин	30-60 мг/кг/сут в/в в 2-3 введения	4-6 недель	Даптомицин более эффективен, чем ванкомицин в отношении MSSA и MRSA (минимальная подавляющая концентрация >1 мг/л)
Даптомицин	10 мг/кг/сут в/в в 1 введение	4-6 недель	
Ко-тримаксозол + клиндамицин	4,8/0,96 г/сут в/в 4-6 введений 1,8 г/сут в 3 введения	1 нед в/в и 5 нед внутрь 1 неделя	
<i>Протезированные клапаны</i>			
Ванкомицин + рифампицин + гентамицин	30-60 мг/кг/сут, в/в в 2-3 введения 0,9-1,2 г/сут в/в или внутрь в 2-3 введения 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1-2 введения	≥6 недель ≥6 недель 2 недели	Предпочтительно введение аминогликозида 1 раз в сутки с целью уменьшения риска нефротоксичности

ния МАЭСТРО, включавшего 406 пациентов с ИЭ из 11 многопрофильных стационаров 9 городов Российской Федерации, этиология заболевания была установлена только в 35,5% случаев [1]. При выборе стартовой антимикробной терапии у пациентов с отрицательным результатом бактериологического исследования крови необходимо принимать во внимание наличие соответствующих факторов риска [8,9].

Несмотря на отсутствие на сегодняшний день четких доказательств преимущества комбинированной антимикробной терапии ИЭ перед монотерапией, в ряде случаев комбинированное назначение антибиотиков имеет принципиально важное значение. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что комбинированная антимикробная терапия способствует профилактике рецидивов и снижению длительности лечения, особенно при энтерококковой этиологии заболевания [8,10]. Вместе с тем, в соответствии с результатами исследования МАЭСТРО назначение комбинированной стартовой антимикробной терапии отмечено лишь в 41% случаев ИЭ [2].

Наиболее частыми комбинациями антимикробных препаратов при терапии пациентов с ИЭ являются сочетания бета-лактамов антибиотиков или гликопептидов с аминогликозидами, хотя указанные схемы вызывают опасения ввиду возможной нефротоксичности. В последнее время в медицинской литературе появляется все больше работ, в которых доказываются эффективность и снижение риска возникновения нежелательных лекарственных реакций при применении потенциально более безопасных комбинаций, прежде всего ампициллина с цефтриаксоном при ИЭ, вызванном *Enterococcus faecalis* [11,12]. Еще одним способом снижения риска развития нефротоксичности, закрепленным в рекомендациях Европейского общества кардиологов 2015 г., является однократное введение

суточной дозы аминогликозидов [8].

Длительность антимикробной терапии пациентов с ИЭ составляет 4-6 недель, в ряде случаев достигает 8 недель. Однако не всегда имеется возможность госпитализации пациента на столь длительный срок, в связи с чем обсуждается амбулаторное применение парентеральных антимикробных препаратов, которое допустимо лишь в тех случаях, когда у госпитализированного в стационар пациента отмечается положительная клиническая динамика, отсутствует высокий риск развития осложнений и имеются необходимые условия для ухода в амбулаторных условиях [8]. Возможность амбулаторного применения антимикробных препаратов при ИЭ подтверждается данными С. Monteiro и С. Cobbs, которые проанализировали опыт амбулаторного лечения 277 пациентов с ИЭ в 14 исследованиях. У 223 из них была подтверждена клиническая эффективность такой терапии [13].

При ИЭ считают предпочтительным парентеральный путь введения антимикробных препаратов. Однако в ряде случаев, например, у инъекционных наркоманов, он может быть затруднен из-за поражения вен. В связи с этим в течение последних лет изучается возможность перорального применения антимикробных препаратов у пациентов с ИЭ. Чаще всего в таких случаях назначают аминопенициллины (амоксициллин), фторхинолоны (ципрофлоксацин), оксазолидиноны (линезолид) и рифампицин [14,15]. При этом следует отметить, что в случае стафилококковой природы инфекционного процесса пероральный путь введения антимикробных препаратов возможен исключительно при наличии ответа на двухнедельную парентеральную терапию [8]. Вместе с тем, необходимо подчеркнуть, что возможность применения пероральной антимикробной терапии при ИЭ требует дальнейшего изучения.

Основными показаниями к раннему хирургическому

ТАБЛИЦА 5. Антимикробная терапия ИЭ, вызванного энтерококками

Препараты	Доза, путь введения	Длительность	Комментарий
Амоксициллин + гентамицин	200 мг/кг/сут в/в в 4-6 введений	4-6 недель	6 недель в случае сохранения симптомов более 3 мес или при поражении протезированных клапанов
	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение	2-6 недель	
Ампициллин + цефтриаксон	200 мг/кг/сут в/в в 4-6 введений	6 недель	Активность в отношении <i>Enterococcus faecalis</i>
	4 г в/в или в/м в 2 введения	6 недель	
Ванкомицин + гентамицин	30 мг/кг/сут, в/в в 2 введения	6 недель	
	3 мг/кг/сут, в/в или в/м в 1 введение	6 недель	

вмешательству при ИЭ являются быстро прогрессирующая сердечная недостаточность, неконтролируемая инфекция (отсутствие положительной динамики при адекватно назначенной антимикробной терапии) и профилактика тромбоэмболических осложнений при высоком риске их развития (подвижные вегетации размером более 10 мм с потенциальным сочетанием инфицирования стафилококковой и грибковой этиологии и поражением митрального клапана) [8].

Заключение

Своевременная диагностика ИЭ и назначение антимикробной терапии приводят к значительному снижению риска развития анатомических изменений клапанов сердца. Вместе с тем, в Российской Федерации в большинстве случаев адекватное назначение антимикробных препаратов при ИЭ отмечается только в условиях крупных многопрофильных стационаров [2]. С целью повышения эффективности лечения к ведению пациентов с ИЭ рекомендуется привлекать специалистов различного профиля, включая кардиолога, врача функциональной диагностики, клинического фармаколога и кардиохирурга [16]. Несмотря на установленные алгоритмы антимикробной терапии в отношении подавляющего большинства случаев ИЭ, продолжают дискуссии специалистов, касающиеся вопросов терапии ИЭ стафилококковой этиологии и эмпирической антибиотикотерапии данной нозологии. В современных международных рекомендациях отмечено, что если инфекционный процесс не поддается контролю при назначении антимикробной терапии, необходимо хирургическое лечение [8]. Вместе с тем, многие отечественные специалисты призывают подходить к решению данного вопроса очень осмотрительно, учитывая, что качество жизни консервативно пролеченных пациентов значительно выше по сравнению с теми, кто перенес оперативное вмешательство на клапанном аппарате сердца и вынуждены впоследствии постоянно принимать непрямые антикоагулянты.

1. Данилов А.И., Алексеева И.В., Аснер Т.В. и др. Этиология инфекционного эндокардита в России. Клиническая микробиология и антимикробная терапия 2015;17(1):4-10. [Danilov AI, Alekseeva IV, Asner TV, et al. Etiology of infective endocarditis in Russia. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya terapiya* 2015;17(1):4-10 (In Russ.).]
2. Данилов А.И., Козлов Р.С., Козлов С.Н., Дехнич А.В. Практика ведения пациентов с инфекционным эндокардитом в Российской Федерации. Антибиотики и химиотерапия 2017;62(1-2):7-11. [Danilov AI, Kozlov RS, Kozlov SN, Dekhnich AV. Real-life management of patients with infective endocarditis in the Russian Federation. *Antibiotiki i himioterapiya* 2017;62(1-2):7-11 (In Russ.).]
3. Данилов А.И., Козлов С.Н., Евсеев А.В. Обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с инфекционным эндокардитом. Вестник Смоленской государственной медицинской академии 2017;16(1):63-9. [Danilov AI, Kozlov SN, Evseev AV. New European Society of Cardiology guidelines on the management of patients with infective endocarditis. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii* 2017;16(1):63-9 (In Russ.).]

4. Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Чаус Е.А., Смирнова А.С. Инфекционный эндокардит у пожилых: от этиологических особенностей до лечения и профилактики. Российский кардиологический журнал 2016;1(129):80-9. [Vatutin NT, Taradin GG, Tchaus EA, Smirnova AS. Infective endocarditis in the elderly: from etiology to treatment and prevention. *Russian Journal of Cardiology* 2016;(1):80-9. (In Russ.).]
5. Белов Б.С., Тарасова Г.М. Инфекционный эндокардит: современные подходы к антибактериальной терапии. Антибиотики и химиотерапия 2016;61(5-6):43-52. [Belov BS, Tarasova GM. Infective endocarditis: current approaches to antibacterial therapy. *Antibiotiki i himioterapiya* 2016;61(5-6):43-52 (In Russ.).]
6. Пономарева Е.Ю. Инфекционный эндокардит: объективные трудности для клинициста. Архив внутренней медицины 2013;6:59-64. [Ponomareva EYu. Infective endocarditis: clinical issues. *Arhiv vnutrennej mediciny* 2013;6:59-64 (In Russ.).]
7. Cresti A, Chiavarelli M, Scalese M, et al. Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017;7(1):27-35.
8. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Europ Heart J* 2015;36(44):3075-128.
9. Menu E, Gouriet F, Casalta JP, et al. Evaluation of empirical treatment for blood culture-negative endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(1):290-8.
10. Chirillo F, Scotton P, Rocco F, et al. Management strategies and outcome for prosthetic valve endocarditis. *Amer J Cardiol* 2013;112(8):1177-81.
11. Pericas JM, Cervera C, del Rio A, et al. Changes in the treatment of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis in Spain in the last 15 years: from ampicillin plus gentamicin to ampicillin plus ceftriaxone. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:1075-83.
12. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Gavalda J, et al. Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating *Enterococcus faecalis* infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2013;56:1261-8.
13. Monteiro CA, Cobbs CG. Outpatients management of infective endocarditis. *Curr Infect Dis Rep* 2001;3(4):319-27.
14. Seaton RA, Gonzalez-Ramallo VJ, Prisco V, et al. Daptomycin for outpatient parenteral antibiotic therapy: a European registry. *Intern J Antimicrob Agents* 2013;41(5):468-72.
15. Partridge DG, O'Brien E, Chapman AL, et al. Outpatient parenteral antibiotic therapy for infective endocarditis: a review of 4 years' experience at a UK centre. *Postgrad Med J* 2012;88(1041):377-81.
16. Chambers J, Sandoe J, Ray S, et al. The infective endocarditis team: recommendations from an international working group. *Heart* 2014;100(7):524-7.

General principles of antimicrobial therapy for infective endocarditis

A.I. Danilov, S.N. Kozlov

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Adequate and timely antimicrobial therapy in patients with infective endocarditis reduces mortality and allows to achieve cure with minimal anatomical changes in the heart valves. The current practice of antimicrobial treatment for infective endocarditis in the Russian Federation does not always meet the current recommendations.

Key words. *Infective endocarditis, antimicrobial therapy, recommendations.*

Conflict of interest. None declared.

Correspondence to: A.I Danilov. Smolensk State Medical University. Krupskaya, 28, Smolensk, 214019, Russia. dani-lov@antibiotic.ru.

To cite: Danilov AI, Kozlov SN. General principles of antimicrobial therapy for infective endocarditis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2019;28(2):57-60. DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-57-60.

Лекарственно-индуцированная гипергликемия

О.Д. Остроумова^{1,2}, Е.С. Акимова², А.И. Кочетков¹

¹Лаборатория клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО "РНИМУ им. Н.И. Пирогова" Минздрава России – ОСП "Российский геронтологический научно-клинический центр", Москва, Россия
²Кафедра факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО "МГМСУ им. А.И. Евдокимова", Москва, Россия

Для корреспонденции:
О.Д. Остроумова.

Российский геронтологический научно-клинический центр. Москва, 129226, ул. 1-я Леонова, 16. ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования:
Остроумова О.Д., Акимова Е.С., Кочетков А.И. Лекарственно-индуцированная гипергликемия. Клин фармакол тер 2019;28(2):61-69. DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-61-69.

В обзоре обобщены литературные данные о лекарственных средствах, вызывающих гипергликемию и развитие сахарного диабета. Рассматриваются наиболее вероятные механизмы развития лекарственно-индуцированных гипергликемии и сахарного диабета. Наибольшее внимание уделено глюкокортикоидам, антипсихотикам второго поколения, β-адреноблокаторам, статинам и диуретикам, которые широко используются в клинической практике.

Ключевые слова. *Лекарственно-индуцированная гипергликемия, сахарный диабет, побочные эффекты лекарственных средств.*

Некоторые лекарственные средства (ЛС) могут влиять на гомеостаз глюкозы в организме, вызывая серьезные нарушения углеводного обмена и связанные с ними состояния гипо- и гипергликемии, что негативно сказывается на качестве и продолжительности жизни [1]. Чаще всего эффекты ЛС на гомеостаз глюкозы опосредуются через воздействие на синтез, секрецию, транспорт и взаимодействие со специфическими рецепторами определенных гормонов, таких как инсулин, глюкагон, катехоламины, гормон роста и кортизол, которые регулируют концентрацию глюкозы в крови [1]. Наравне с гипогликемией, вызванной приемом отдельных ЛС или их сочетаний, все более актуальной становится проблема лекарственно-индуцированной гипергликемии, которая в совокупности с другими нарушениями углеводного и жирового обмена может привести к развитию сахарного диабета (СД) и/или ожирения. Заболеваемость СД достигает масштабной эпидемии во всем мире, а ЛС, индуцирующим развитие гипергликемии и других метаболических нарушений, уделяется все больше внимания [2]. В то время как медицинские и экономические последствия СД 2 типа широко известны, вклад ЛС в развитие СД изучен намного меньше [2]. Часто бывает трудно понять, связана ли возникающая гипергликемия с воздействием ЛС на орга-

низм человека путем специфических механизмов, или же они являются только факторами риска возникновения гипергликемии. Тем не менее, лекарственно-индуцированная гипергликемия – это достаточно часто встречающаяся нежелательная побочная реакция (НПР), особенно при полипрагматии – одновременном назначении большого количества ЛС [3].

Установление причинно-следственной связи между приемом определенного ЛС и развитием СД представляет очень сложную задачу по нескольким причинам. Во-первых, НПР при лечении большинством ЛС встречаются не так часто, а соответствующие клинические исследования, которые в первую очередь предполагают изучение эффективности ЛС, не позволяют в полной мере оценить профиль их безопасности. Во-вторых, пациенты часто принимают несколько ЛС одновременно, поэтому трудно бывает определить, какое именно ЛС стало причиной той или иной НПР. Следует также учитывать, что СД является очень распространенным заболеванием, поэтому всегда возникает вопрос, развился бы он, если бы человек не принимал данное ЛС. На фоне приема некоторых ЛС (глюкокортикостероиды, антипсихотики) отмечается увеличение массы тела. В таких случаях трудно понять, было ли развитие СД первичным нежелательным эффектом данного ЛС, или же гипергликемия связана непосредственно с избыточной массой тела или ожирением (вторичный эффект). Наконец, необходимо помнить и о том, что механизмы лекарственно-индуцированных гипергликемии или СД чаще всего изучаются в исследованиях на животных или *in vitro*, которые не всегда позволяют предсказать эффекты ЛС в организме человека [1].

Считается, что в отличие от гипогликемии, острая гипергликемия чаще бывает доброкачественной и нередко бессимптомной, однако у больных СД могут возникать угрожающие жизни состояния [1]. Симптомны гипергликемии обычно проявляются при увеличении сывороточной концентрации

глюкозы до 15-20 ммоль/л и включают в себя полифагию, полидипсию и полиурию, а также увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического артериального давления (САД), катехоламин-опосредованные симптомы (тревожность, тремор, сухость во рту, дегидратация), ацетилхолин-опосредованные симптомы (голод, сухость и зуд кожи, частое мочеиспускание), нейрогипергликемические симптомы (транзиторная ишемическая атака, когнитивные нарушения, изменение поведения, раздражительность, сонливость, затуманивание зрения, конфузия [одновременное восприятие двух наложенных друг на друга, но различных образов], чувство слабости, судороги, кома) [1].

Выделяют различные варианты гипергликемии (уровень глюкозы плазмы $\geq 6,1$ ммоль/л натощак и $\geq 7,8$ ммоль/л через 2 ч после пероральной нагрузки глюкозой), в том числе СД, нарушение толерантности к глюкозе и нарушение гликемии натощак [4]. Нарушенная гликемия натощак – это уровень глюкозы плазмы $\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л и $< 7,8$ ммоль/л через 2 ч после нагрузки глюкозой, нарушенная толерантность к глюкозе – уровень глюкозы плазмы $< 7,0$ ммоль/л натощак и $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л через 2 ч после нагрузки глюкозой, СД – уровень глюкозы плазмы $\geq 7,0$ ммоль/л натощак или $\geq 11,1$ ммоль/л через 2 ч после нагрузки глюкозой или “случайное” определение уровня глюкозы плазмы $\geq 11,1$ ммоль/л.

Причиной развития гипергликемии и даже СД могут быть различные ЛС (табл. 1) [1]: антибиотик гатифлоксацин, β -адреноблокаторы, тиазидные диуретики, статины, некоторые антипсихотики, глюкокортикостероиды, ингибиторы кальциневрина, циклоsporин, такролимус и др. [1]. Механизмы развития лекарственно-индуцированной гипергликемии (СД) могут быть следующими [5]:

- 1) инсулинорезистентность: агонисты β -адренорецепторов, гормон роста, мегестрол;
- 2) дефицит инсулина: β -адреноблокаторы, ингибиторы кальциневрина, диазоксид, пентамидин, тиазидные диуретики и др.;
- 3) инсулинорезистентность и дефицит инсулина: атипичные антипсихотики, глюкокортикостероиды, никотиновая кислота, ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (первого поколения), статины.

Большинство ЛС вызывают развитие СД только у небольшой части пациентов, поэтому можно предположить, что либо некоторые больные более восприимчивы к таким нежелательным эффектам ЛС, либо у них имеются дополнительные факторы риска развития нарушений углеводного обмена. Для практикующего врача очень важно знать ЛС, которые могут вызвать гипергликемию независимо от наличия или отсутствия у пациента диагноза СД. Знание потенциальных механизмов нарушения обмена углеводов при использовании конкретного ЛС может помочь в выборе оптимальной схемы фармакотерапии. Лечение лекарственно-индуцированной гипергликемии в первую оче-

редь подразумевает отмену или замену ЛС, которое привело к ее развитию [5].

Глюкокортикостероиды

Глюкокортикостероиды (ГКС) широко применяются в клинической практике [5,6], в частности при аутоиммунных заболеваниях и в трансплантологии. Их обычно назначают на длительный срок (в 22% случаев – более 6 месяцев, в 4% – более 5 лет) [1,6]. Гипергликемия и СД – это частые нежелательные эффекты ГКС [5,7], которые могут наблюдаться как у больных, не страдающих СД, так и у пациентов с уже диагностированным СД (нарушение контроля гликемии) [6]. Терапия ГКС может спровоцировать развитие СД (так называемый стероид-индуцированный СД) и увеличить уровень гипергликемии у пациентов с ранее установленным СД [8].

ГКС в первую очередь увеличивают постпрандиальную гликемию, тогда как уровень глюкозы натощак остается в норме или повышается незначительно [7]. Соответственно, измерение уровня глюкозы в крови только натощак может привести к недооценке вызванных приемом ГКС гипергликемии и СД [9]. Наибольшей диагностической ценностью обладает определение постпрандиальной гликемии [9].

Распространенность СД на фоне терапии ГКС превышает популяционную и достигает 12,7% у больных системной красной волчанкой, 14,7% – с заболеваниями органов дыхания, 23,5% – с заболеваниями кожи [10]. В исследовании A. Donihi и соавт. по крайней мере два эпизода гипергликемии были зарегистрированы у 54% госпитализированных пациентов, которые по разным причинам получали преднизолон в дозе 40 мг не менее двух дней [11]. В ретроспективном когортном исследовании, проводившемся с помощью базы данных Medicaid, были сопоставлены около 12000 пациентов с впервые выявленным СД и 12000 подобранных по полу и возрасту пациентов без СД [12]. Лечение ГКС ассоциировалось с достоверным увеличением относительного риска (в 2,2 раза) развития СД. Увеличение риска зависело от дозы, а также от длительности приема ГКС и выбора конкретного препарата. ГКС могут вызвать гипергликемию при любом пути введения (местно, перорально, ингаляционно, внутримышечно, внутривенно или внутрисуставно) [8,13]. Точная распространенность нарушений углеводного обмена, вызванных ГКС, не известна, однако в одном мета-анализе было показано, что частота гипергликемии и СД при лечении этими препаратами составляет 32,3% и 18,6%, соответственно [14]. Относительный риск впервые возникшего стероид-индуцированного СД в различных исследованиях варьировался от 1,36 до 2,31 [8].

Однако гипергликемия или СД развиваются далеко не у всех пациентов, принимающих ГКС. Предпологается, что они чаще встречаются у пациентов, имеющих дополнительные факторы риска, такие как прием ГКС в высоких дозах (преднизолон > 20 мг, гидрокортизон > 50 мг, дексаметазон > 4 мг) или в течение длительного

ЛЕКЦИИ

ТАБЛИЦА 1. ЛС, ассоциированные с риском развития гипергликемии [1,2,5,6,10,39,44]

Класс	Препараты	Механизмы развития гипергликемии
ГКС	Преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон, гидрокортизон, кортизон	<ul style="list-style-type: none"> - воздействие на клетки гипоталамуса, активация нейропептида Y, увеличение аппетита; - стимуляция дифференцировки преадипоцитов в адипоциты; - рост уровня свободных жирных кислот в плазме, дислипидемия, липотоксичность; - инсулинорезистентность; - замедление метаболизма инсулина в печени; - усиление катаболических процессов в периферических тканях, увеличение количества субстрата для глюконеогенеза; - увеличение скорости глюконеогенеза в печени и повышение выработки глюкагона; - снижение утилизации глюкозы в периферических тканях (на фоне инсулинорезистентности); - снижение синтеза инсулина клетками поджелудочной железы (снижение чувствительности к высокому уровню глюкозы плазмы из-за повреждения β-клеток); - снижение активности ГПП-1; - формирование порочного круга - еще больший рост глюкозы в плазме, увеличение инсулинорезистентности;
Антипсихотики второго поколения	Клозапин, оланзапин, рисперидон, кветиапин, арипипразол, зипразидон	<ul style="list-style-type: none"> - блокада серотониновых 5-HT рецепторов, прежде всего 5-HT_{2C}, что приводит к повышенному аппетиту, подавлению нейроноподобных инсулиноподобных эффектов; - блокада центральных рецепторов гистамина (H₁-рецепторы); - блокада дофаминовых рецепторов способствует развитию ожирения, так как из-за снижения способности получать удовольствие пациенты начинают потреблять высококалорийную пищу; - увеличение уровня андрогенов у женщин и снижение уровня андрогенов у мужчин, что способствует понижению чувствительности нейронов насыщения в гипоталамусе; - повышение уровня пролактина способствует увеличению массы тела за счет снижения чувствительности к инсулину и изменения уровней андрогенов и эстрогенов; - опосредованное увеличение инсулинорезистентности вследствие влияния на внутриклеточные белки-переносчики глюкозы; - нарушение секреции инсулина из-за воздействия на клетки поджелудочной железы; - гиперсимпатикотония; - некоторые нейролептики (клозапин и оланзапин) повышают уровень фактора некроза опухоли-α, интерлейкина-2 и лептина, что ассоциируется с риском развития ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Ожирение сопровождается повышением уровня лептина в крови и снижением чувствительности к нему рецепторов гипоталамуса.
Ингибиторы протеазы ВИЧ первого поколения	Атазанавир, лопинавир, саквинавир, фосампренавир	<ul style="list-style-type: none"> - ослабляют первую фазу секреции инсулина за счет воздействия на калий-зависимые каналы в β-клетках и ограничения притока кальция в β-клетку; - уменьшают чувствительность к инсулину путем воздействия на GLUT4 транспортеры мембраны мышечных клеток.
Статины	Розувастатин, аторвастатин, симвастатин, ловастатин, правастатин	<ul style="list-style-type: none"> - подавляют секрецию инсулина путем снижения чувствительности β-клеток к глюкозе и/или апоптоза β-клеток; - уменьшают чувствительность к инсулину в мышцах за счет снижения экспрессии транспортера глюкозы GLUT-4, снижая уровень и активность адипонектина.
Никотиновая кислота	-	<ul style="list-style-type: none"> - вызывает резистентность к инсулину, однако механизм мало изучен; - уменьшает секрецию инсулина β-клетками
Ингибиторы кальциневрина	Циклоспорин А, сиролимус, такролимус	<ul style="list-style-type: none"> - ингибируют рост β-клеток островков поджелудочной железы, за который отвечает кальциневрин, что подавляет секрецию инсулина
Фермент (гидролаза)	L-аспарагиназа	<ul style="list-style-type: none"> - снижает активность аспарагинсинтетазы в β-клетке, что замедляет синтез инсулина. - может развиваться L-аспарагиназа-ассоциированный панкреатит (в 5-10% случаев).
Диазоксид	-	<ul style="list-style-type: none"> - способствует открытию АТФ регулируемого калиевого канала на мембране β-клеток, предотвращая деполяризацию, тем самым снижая секрецию инсулина.
β -Адреноблокаторы (кроме высокоselectивных)	Пропранолол, метопролол, атенолол	<ul style="list-style-type: none"> - ухудшают периферический кровоток; - увеличение массы тела, что негативно сказывается на жировом и углеводном обмене и служит дополнительным фактором риска развития гипергликемии и СД; - нарушение клиренса инсулина - уменьшение первой фазы секреции инсулина, нарушение секреции инсулина β-клетками.
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики (кроме индапамида)	Гидрохлоротиазид, метолазон	<ul style="list-style-type: none"> - вызывают гипокалиемию, которая способствует усилению транспорта калия через мембрану β-клетки, что ведет к гиперполяризации и нарушению секреции инсулина - подавляют пролиферацию пероксисом, воздействуя на гамма-PPARs-рецепторы, тем самым снижая высвобождение инсулина; - активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система, повышаются уровни альдостерона и, как следствие, ухудшается кровоток в поперечно-полосатой мускулатуре, что снижает утилизацию глюкозы и способствует гипергликемии, росту инсулинорезистентности; - снижается поглощение глюкозы клетками вследствие развития инсулинорезистентности.
Ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ	Диданозин	<ul style="list-style-type: none"> - вызывает панкреатит (в 5-10% случаев), что способствует дисфункции β-клеток; - снижается секреция инсулина благодаря активации калиевых каналов и торможению деполяризации.

Примечание: АТФ – аденозинтрифосфат, ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1, GLUT-4 – глюкозный транспортер 4 типа, 5-HT – 5-гидрокситриптамин, 5-HT_{2C} – подтип рецепторов 5-гидрокситриптамина, PPARs-рецепторы – peroxisome proliferator-activated receptors (рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами), ФНО- α – фактор некроза опухоли)

ЛЕКЦИИ

ТАБЛИЦА 1. ЛС, ассоциированные с риском развития гипергликемии (продолжение) [1,2,5,6,10,39,44]

Класс	Препараты	Механизмы развития гипергликемии
Производное гидантоина	Фенитоий (дифенилгидан)	- способствует сохранению гиперполяризации мембраны β -клеток, снижает секрецию инсулина
Антибактериальное средство	Пентамидин	- цитотоксический эффект на β -клетки (в 5% случаев), что в начале приводит к гипогликемии, а затем к гипергликемии по мере истощения запасов инсулина и нарушения его синтеза
Фторхинолоны	Гатифлоксацин	- в начале развивается гипогликемия, что связано с действием на рецепторы сульфонилмочевинны (на 2-3-й день терапии). Затем гатифлоксацин (обратимо) подавляет синтез инсулина, что приводит к гипергликемии.
Гормон роста	-	- острый липолиз с последующим повышением концентрации свободных жирных кислот в плазме крови, вызывающих резистентность к инсулину
17 α -гидроксипрогестерон	Мегестрол	- вызывает обратимую гипергликемию, связанную в большей степени с активацией механизмов инсулинорезистентности
β -Адреномиметики	Неселективные β_1 , β_2 (изопреналин, орципреналин) Селективные β_1 (добутамин) и β_2 (сальбутамол, фенотерол, тербуталин)	- быстрое введение активирует глюконеогенез и гликогенолиз путем стимуляции протеинкиназы А, которая фосфорилирует рецептор инсулина и снижает активность тирозинкиназы рецептора инсулина, тем самым способствуя повышению уровня глюкозы в крови.

Примечание: АТФ – аденозинтрифосфат, ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1, GLUT-4 – глюкозный транспортер 4 типа, 5-НТ – 5-гидрокситриптамин, 5-НТ_{2C} – подтип рецепторов 5-гидрокситриптамина, PPARs-рецепторы – peroxisome proliferator-activated receptors (рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами), ФНО- α – фактор некроза опухоли

срока, пожилой возраст, повышенный индекс массы тела, ранее существовавшие гипергликемия натощак и/или нарушение толерантности к глюкозе, гестационный диабет или стероид-индуцированный СД в анамнезе, СД у близких родственников, уровень HbA_{1c} $\geq 6\%$ [6,10].

Механизмы развития гипергликемии и СД под действием ГКС весьма разнообразны и до конца не изучены (табл. 1).

Стероид-индуцированный СД и гипергликемия являются распространенной и потенциально опасной проблемой в клинической практике, имеющей значение для врачей практически любых специальностей. Следует отметить, что СД, вызванный ГКС, нередко остается недиагностированным, что может быть обусловлено как вариабельностью постпрандиальной гипергликемии и ее симптомов, так и недостаточным объемом обследования пациентов [6]. Важность стероид-индуцированной гипергликемии определяется несколькими причинами. Она встречается достаточно часто и может привести к различным неблагоприятным последствиям, включая частые госпитализации и/или длительное пребывание в стационаре, а также увеличение риска инфекционных осложнений [15-17]. У пациентов, принимающих ГКС, повышен риск развития таких острых опасных состояний, как диабетический кетоацидоз или гиперосмолярное гипергликемическое состояние [18,19], поэтому очень важно своевременно корректировать гипергликемию, возникшую на фоне терапии ГКС.

Лечение индуцированных ГКС гипергликемии и СД заключается в первую очередь в максимальном снижении дозы с обязательной коррекцией образа жизни, в частности питания и физической активности [6]. При аутоиммунных заболеваниях возможно применение стероидосберегающих препаратов, которые позволяют

быстрее уменьшить дозу или отменить ГКС. Хотя уровень глюкозы крови у пациентов со стероид-индуцированной гипергликемией, но без СД теоретически должен нормализоваться после отмены ГКС, в реальной практике это происходит не всегда, поэтому такие пациенты требуют тщательного мониторинга уровня глюкозы и после прекращения терапии ГКС из-за повышенного риска развития СД в будущем [20]. Пациент и его родственники или лица, осуществляющие уход за пациентом, должны быть предупреждены о рисках развития гипергликемии. Им необходимо регулярно следить за уровнем глюкозы в крови, а при его повышении, а также при развитии симптомов гипергликемии обращаться к лечащему врачу [6].

В настоящее время существует слишком мало исследований для выбора оптимальной схемы лечения стероид-индуцированного СД [6]. Рекомендации в значительной степени основаны на мнении отдельных экспертов. Упор в большинстве случаев делается на изменение образа жизни пациента и применение ЛС, увеличивающих чувствительность к инсулину, например, метформина [21,22]. Другие пероральные сахароснижающие препараты или инсулин могут рассматриваться как препараты второй линии [23]. Выбор между ними производят с учетом существующих клинических рекомендаций [4,24]. Агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) контролируют уровень глюкозы путем стимуляции инсулина и ингибирования секреции глюкагона натощак и после приема пищи. Они могут быть препаратами выбора из-за быстрого начала действия, доминирующего влияния на уровень постпрандиальной гликемии и низкого риска развития гипогликемии [25].

Применение инсулина часто неизбежно при остро возникшей высокой гипергликемии [26], которая обыч-

но наблюдается при назначении высоких доз ГКС. Тип инсулина и схему терапии выбирают с учетом предыдущей схемы лечения инсулином (если она проводилась). Доза инсулина зависит от степени гипергликемии, типа инсулина, кратности введения, уровня резистентности к нему, массы тела пациента, вводимой дозы и кратности приема [7]. Разумно выбрать время приема ГКС до полудня с одновременным введением инсулина промежуточного действия. Впоследствии дозу инсулина необходимо регулировать в соответствии с уровнем гликемии с увеличением и/или уменьшением примерно на 20%. Изменения дозы ГКС диктуют необходимость пропорциональной коррекции дозы инсулина [7,20].

По мнению некоторых экспертов [1], при лекарственно-индуцированной гипергликемии или СД предпочтительно применение глинидов, стимулирующих секрецию инсулина, тиазолидиндионов, агонистов рецептора ГПП-1 или ингибиторов ДПП-4, так как ГКС повышают в основном постпрандиальные уровни глюкозы и практически не изменяют уровни глюкозы натощак [27,28]. Кроме того, метформин противопоказан при хронической болезни почек и повышенном риске развития лактацидоза [28]. Однако для глинидов и тиазолидиндионов характерен высокий риск развития гипогликемии, поэтому их применение представляется менее предпочтительным, чем агонистов рецептора ГПП-1 или ингибиторов ДПП-4 [1].

Существует определенный консенсус экспертов, который заключается в том, что если уровень стероид-индуцированной гипергликемии превышает 11,1 ммоль/л, то в схему лечения должен быть включен инсулин [5,6]. Цели контроля гликемии при стероид-индуцированном СД те же, что и у большинства пациентов с СД [15,16].

Атипичные антипсихотики

Антипсихотики второго поколения также могут индуцировать развитие гипергликемии и СД, которые в большинстве случаев сочетаются с дислипидемией и увеличением массы тела [5,29-31]. Иногда развитию СД предшествует увеличение массы тела, которое само по себе считается фактором риска развития СД и дислипидемии, поэтому мониторинг массы тела на фоне лечения антипсихотическими препаратами является важным методом скрининга гипергликемии и лекарственно-индуцированного СД [2].

Связь между использованием антипсихотиков и развитием СД 2 типа была установлена в ряде ретроспективных эпидемиологических исследований [32]. Имеются данные о том, что распространенность СД и ожирения у больных шизофренией или аффективными расстройствами примерно в 1,5-2 раза выше, чем в общей популяции [33]. В исследованиях CATIE, в которых изучались атипичные антипсихотики, частота СД 2 типа у пациентов с шизофренией была значительно выше, чем у контрольных пациентов, подобранных по возрасту, расе и полу, из исследования NHANES III (13% и 3%, соответственно) [34]. Однако данных о рас-

пространенности СД у пациентов с шизофренией в отсутствие антипсихотической терапии нет. Описаны случаи развития гипергликемии у пациентов, получающих терапию антипсихотиками, с последующим ее исчезновением после прекращения приема данных ЛС [35].

Факторы риска развития лекарственно-индуцированной гипергликемии, СД и ожирения на фоне лечения антипсихотиками включают в себя малоподвижный образ жизни, увеличение потребления пищи, злоупотребление алкоголем, прием наркотиков и табакокурение, фармакологические свойства антипсихотических ЛС, возможные генетические мутации [30,35]. Антипсихотические средства второго поколения могут способствовать быстрому увеличению массы тела в первые несколько месяцев, которое иногда продолжается в течение первого года лечения. Увеличение массы тела варьируется в достаточно широких пределах – от 0,5 до 5,0 кг через 10 недель антипсихотической терапии [33].

Чаще всего метаболические нарушения вызывают клозапин, оланзапин, рисперидон, кветиапин, арипипразол и зипразидон [36]. Клинические исследования показали статистически значимую взаимосвязь между приемом клозапина и оланзапина и развитием СД. Эти препараты вызывают также наибольший прирост массы тела. При лечении рисперидоном и кветиапином отмечено умеренное увеличение риска развития СД, а при лечении арипипразолом и зипразидоном он увеличивался в наименьшей степени [1,2,5]. Расчетный риск развития СД 2 типа в первый год лечения клозапином составил 7,44 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,603–34,751) [37], оланзапином – 3,10 (95% ДИ 1,620–5,934) по сравнению с таковым у пациентов, не получавших антипсихотики в течение первого года после установления психиатрического диагноза [37]. В то же время отношение шансов развития СД 2 типа при применении рисперидона равнялось 0,88 (95% ДИ 0,372–2,070).

Механизмы развития СД на фоне терапии антипсихотиками сложны и многообразны (табл. 1).

В эпидемиологическое исследование Американской администрации ветеранов в 1999-2001 гг. включали пациентов, не страдавших СД и недавно начавших прием антипсихотических препаратов [38]. Риск развития СД при приеме атипичных антипсихотиков был выше всего у пациентов более молодого (<45 лет) и старческого возраста (>74 лет). В другом исследовании отмечено, что у пожилых людей при лечении антипсихотиками СД развивается быстрее, чем у молодых пациентов. Это указывает на то, что возраст может быть фактором риска развития лекарственно-индуцированного СД на фоне применения антипсихотиков [2].

Некоторые атипичные антипсихотики, особенно оланзапин и клозапин, могут вызывать диабетический кетоацидоз и гиперосмолярную кому, которые являются редкими, но чрезвычайно опасными осложнениями СД. Чаще всего диабетический кетоацидоз развивался внезапно при отсутствии диагностированного ранее СД.

Необходимо учитывать, что психические расстройства, наблюдающиеся при диабетическом кетоацидозе, бывает очень непросто дифференцировать от симптомов шизофрении [2].

По мнению экспертов, до начала терапии антипсихотиками или в ближайшее время после их назначения необходимо определить рост, массу тела, окружность талии пациента, АД, уровень глюкозы плазмы крови, липидный профиль [33]. Также рекомендуется контролировать эти параметры во время лечения.

В зависимости от наличия исходных метаболических нарушений, лечащий врач может принять обоснованное решение в плане выбора соответствующей антипсихотической терапии. Пациента с избыточной массой тела необходимо направить на консультацию к диетологу, особенно если он получает антипсихотики второго поколения, ассоциирующиеся с высоким риском ее повышения. Пациенты, их родственники и лица, обеспечивающие уход за больным, должны быть информированы о симптомах СД и диабетического кетоацидоза, в том числе полиурии, полидипсии, снижении массы тела, тошноте и рвоте, обезвоживании, частом дыхании, коме. Пациентам с развившейся гипергликемией необходимо незамедлительно обратиться к врачу [33].

Если на фоне антипсихотической терапии развиваются метаболические нарушения, то целесообразно перевести больного на другой антипсихотический препарат, который реже вызывает гипергликемию, увеличение массы тела и дислипидемию. Смену антипсихотического ЛС считают необходимой при увеличении массы тела по крайней мере на 5% по сравнению с исходной [33].

Лечение СД, обусловленного применением атипичных антипсихотических ЛС, начинают с прекращения приема препарата или перехода на альтернативный препарат, если это возможно в конкретной ситуации. В нескольких небольших исследованиях у детей и взрослых продемонстрирована эффективность метформина, который может предотвратить увеличение массы тела при лечении атипичными антипсихотическими препаратами или способствовать ее снижению [2].

Статины

Статины являются ключевыми препаратами, используемыми для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Они снижают риск инфаркта миокарда, инсульта, коронарной реваскуляризации и сердечно-сосудистой смерти в среднем на 25–30% [39]. Статины назначают и больным СД в рамках как первичной, так и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, в том числе фатальных и нефатальных инфаркта миокарда и инсульта [40]. В настоящее время показания к терапии статинами расширяются за счет снижения целевых уровней липидов, что требует назначения более высоких доз препаратов этой группы, которое сопряжено с повышением частоты возникновения НПР [41].

Так называемое диабетогенное действие является

одним из нежелательных эффектов статинов. Несмотря на значительную пользу терапии статинами в снижении сердечно-сосудистого риска, существуют данные, указывающие на то, что статины способны вызвать развитие СД [39]. У пациентов с исходно нарушенной толерантностью к глюкозе при приеме статинов отношение шансов (ОШ) развития СД составляет 1,32 [39]. В нескольких мета-анализах ОШ развития статин-ассоциированного СД составляло около 1,1 при приеме статина в течение 5 лет по сравнению с плацебо [39]. В 2012 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) приняло решение внести в инструкции по применению всех статинов информацию о возможности повышения уровня глюкозы плазмы крови и гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) [39].

Существует несколько гипотез о механизмах развития статин-индуцированного СД (табл. 1). Ключевые положения следующие [39]:

1) Диабетогенный эффект статинов характерен для всего класса препаратов (разница в диабетогенном потенциале статинов ни в одном исследовании не была выявлена) [39].

2) Диабетогенное действие статинов зависит от дозы (риск развития СД на фоне лечения статинами увеличивается при их приеме в более высокой дозе).

3) Риск развития СД повышен не у всех пациентов. К факторам риска статин-индуцированного СД относят повышенный уровень глюкозы плазмы ($\geq 5,6$ ммоль/л) и триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л) натощак, ИМТ ≥ 30 кг/м², артериальную гипертензию, женский пол, синдром поликистозных яичников, пожилой возраст (особенно при лечении высокими дозами статинов), монголоидную расу, семейный анамнез СД 2 типа, длительную терапию статинами, сопутствующий прием диабетогенных препаратов. Риск развития СД на фоне терапии статинами возрастает по мере увеличения количества факторов риска, имеющих у пациента [39].

4) Терапия статинами ассоциирована со статистически значимым, но умеренным повышением риска развития новых случаев СД. При анализе результатов исследования JUPITER было показано, что для развития одного случая СД необходимо пролечить розувастатином в дозе 20 мг 167 пациентов в течение 5 лет [42].

5) Снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии статинами существенно перевешивает риск возникновения СД: на один случай СД, ассоциированного с терапией статинами, приходится несколько предотвращенных сердечно-сосудистых осложнений. Терапия статинами сопровождается увеличением риска развития новых случаев СД на 10–12%, хотя этот риск выше при использовании интенсивных режимов статинотерапии [39].

Таким образом, риск развития СД на фоне терапии статинами полностью нивелируется пользой от их применения благодаря значительному снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложне-

ний. Однако необходимо все же помнить о возможности развития данной НПР и принимать меры профилактики СД, в первую очередь у пациентов, относящихся к группе повышенного риска развития СД, например, с исходно нарушенной толерантностью к глюкозе [43]. Принимая решение о необходимости статинотерапии и ее режиме, целевых уровнях липопротеинов низкой плотности в соответствии с действующими рекомендациями также следует учитывать соотношение пользы и риска для каждого конкретного пациента [41].

Бета-адреноблокаторы

Широко используемые ЛС для лечения и профилактики многих сердечно-сосудистых заболеваний. Применение неселективных β-адреноблокаторов ассоциировано с риском развития гипергликемии [5,44]. В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии (2018 г.) [45] наличие метаболического синдрома и нарушение толерантности к глюкозе рассматриваются как относительные противопоказания для терапии β-адреноблокаторами. Механизмы негативного влияния препаратов этой группы на метаболизм глюкозы изложены в табл. 1.

Повышение содержание глюкозы в плазме крови могут вызвать пропранолол, метопролол, атенолол [1]. В одном исследовании было показано, что атенолол способствует развитию СД и гипергликемии у людей с абдоминальным типом ожирения, причем неблагоприятные метаболические эффекты, в том числе гипергликемия, проявлялись в течение первых 9 недель после начала терапии [46]. Применение карведилола и высокоселективных β-адреноблокаторов (бисопролол, небиволол) ассоциировано с более низким риском развития гипергликемии или СД [1]. В отношении карведилола данный факт можно объяснить тем, что он обладает вазодилатирующим действием, поскольку блокирует не только β-, но и α-адренорецепторы, что благоприятно сказывается на обмене глюкозы [44].

В исследовании Yi-Sheng Liou и соавт. у женщин с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца выявлен более высокий риск развития лекарственно-индуцированного СД на фоне приема β-адреноблокаторов по сравнению с таковым у пациенток, не получавших препараты этой группы (отношение рисков [ОР] 1,12; 95% ДИ 1,04–1,21) [47]. В другом исследовании лечение β-адреноблокаторами также ассоциировалось с более высоким риском возникновения СД у пожилых женщин (ОР 1,32, 95% ДИ 1,20–1,46) и мужчин (ОР 1,20, 95% ДИ 1,05–1,38) [48].

Тиазидные диуретики

Тиазиды, например, гидрохлоротиазид, и тиазидоподобные диуретики, например, метолазон, широко применяются для лечения артериальной гипертензии, в том числе у больных с СД [1], хотя они способствуют развитию гипергликемии, а в некоторых случаях индуцируют развитие новых случаев СД [1,46]. Неблагоприятный

эффект тиазидных диуретиков на уровень гликемии является дозозависимым [44]. В цитируемом выше исследовании Yi-Sheng Liou и соавт. [47] была обнаружена статистически значимая корреляционная связь между приемом тиазидных диуретиков и повышенным риском развития СД (ОР 1,10; 95% ДИ 1,01–1,20). В другом исследовании также установлено, что использование тиазидных диуретиков связано с более высоким риском возникновения СД. По данным многофакторного анализа, относительный риск развития СД при лечении этими препаратами, составлял 1,20 (95% ДИ 1,08–1,33) у пожилых женщин, 1,45 (1,17–1,79) у женщин более молодого возраста и 1,36 (1,17–1,58) у мужчин [48].

Тиазидные диуретики вызывают ухудшение углеводного обмена посредством ряда механизмов (табл. 1) [1,5,44].

В сетевой мета-анализ, проведенный Y. Yang и N. Xu [49], были включены 23 исследования, в которых в общей сложности приняли участие 224 832 пациента (средний период наблюдения 3,9±1,0 лет). Авторы сравнивали действие 6 классов антигипертензивных препаратов на риск развития новых случаев СД. На фоне лечения диуретиками риск развития СД был статистически значимо выше, чем при применении плацебо (ОР 1,44, 95% ДИ 1,06–1,94), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ОР 1,75, 95% ДИ 1,31–2,41) или блокаторов рецепторов к ангиотензину II (ОР 1,78, 95% ДИ 1,30–2,46).

Тиазидоподобный диуретик индапамид практически не оказывает негативного влияния на метаболизм глюкозы и калия, что сводит к нулю риск возникновения лекарственно-индуцированного СД [44].

Ингибиторы кальциневрина

Кальциневрин – это протеинфосфатаза, которая активирует Т-клетки иммунной системы, индуцируя пролиферацию интерлейкина-2 в лимфоцитах [1,5]. Ингибиторы кальциневрина являются иммунодепрессантами, которые широко используются после трансплантации, чтобы избежать отторжения алло-трансплантата. Ингибиторы кальциневрина циклоспорин А, сиролимус и такролимус отличаются по фармакологическим свойствам. Такролимус обладает более мощным иммуносупрессорным эффектом, однако чаще вызывает НПР. Для циклоспорина А характерны такие НПР, как гирсутизм и гиперплазия десен [1].

Регулярное применение этих ЛС может вызвать развитие СД в посттрансплантационном периоде [1]. Факторы риска развития гипергликемии и посттрансплантационного СД включают возраст, темный цвет кожи, сочетанную терапию ГКС и использование циклоспорина или такролимуса. Заболеваемость посттрансплантационным СД через 36 месяцев после трансплантации достигает 24% [1]. В крупном исследовании частота развития СД в течение 6 мес после трансплантации почки составила 15% у 11 000 пациентов, получавших любой ингибитор кальциневрина [50], а

при лечении такролимусом – 20%. Предполагается, что это связано с более высоким риском развития СД при использовании данного ЛС. Это исследование проводилось с учетом одновременной терапии ГКС.

Гипергликемия возникает в результате ингибирования роста β -клеток островков поджелудочной железы, за который отвечает кальциневрин [1], и подавления высвобождения инсулина [5]. Полагают, что ингибиторы кальциневрина способствуют развитию СД, препятствуя синтезу и/или секреции инсулина (табл. 1) [5].

В случае развития посттрансплантационного СД на фоне приема такролимуса его можно заменить на циклоспорин А. В нескольких исследованиях изучалась эффективность лечения СД, индуцированного ингибиторами кальциневрина СД. По мнению экспертов, эффективность метформина, тиазолидиндионов, агонистов ГПП-1 и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT-2 – sodium/glucose cotransporter 2) нуждается в дополнительном изучении в специальных исследованиях [5]. Если другие методы лечения не обеспечивают должного контроля гликемии, назначают инсулинотерапию [5].

Другие препараты

L-аспарагиназа. Используется для химиотерапии острого лимфоцитарного лейкоза. Оказывает обратимое влияние на выработку инсулина (табл. 1) [5]. Примерно у 10% детей, получающих терапию L-аспарагиназой, наблюдали острое развитие СД, в том числе с кетоацидозом, хотя одновременное введение ГКС могло способствовать нарушению углеводного обмена [51].

Ингибиторы протеазы ВИЧ первого поколения. Ингибиторы протеазы – это необходимый компонент антиретровирусной терапии у пациентов с ВИЧ-инфекцией и синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД). Индуцированная ингибиторами протеаз гипергликемия отмечается при наличии и отсутствии СД у 3–17% пациентов как на ранних этапах терапии, так и на фоне длительного лечения [1].

Никотиновая кислота. Витамин, участвующий во многих окислительно-восстановительных реакциях, образовании ферментов и обмене липидов и углеводов в клетках. В прошлом никотиновую кислоту применяли в качестве гиполлипидемического средства. В организме она превращается в никотинамид, который участвует в метаболизме жиров, белков, аминокислот, пуринов, тканевом дыхании, гликогенолизе, процессах биосинтеза. Никотиновая кислота может повысить уровни глюкозы в плазме крови и HbA_{1c} у пациентов с СД [5].

Фенитоин (дифенилгидан). Противосудорожное ЛС из группы производных гидантоина. Оказывает противосудорожное действие без выраженного снотворного эффекта. Используется также как миорелаксант. Может вызвать некетацидотическую гиперосмолярную (гипергликемическую, некетонемическую, неацидотическую) кому [5].

Фторхинолоновый антибиотик гатифлоксацин. Фторхинолоны – единственный класс антибиотиков, кото-

рые ассоциированы с развитием гипергликемии. Чаще всего ее вызывает гатифлоксацин [1]. Представляет интерес тот факт, что применение гатифлоксацина может привести к развитию гипогликемии на 1–3-й день терапии. Этот эффект объясняют действием препарата на рецепторы сульфанилмочевины [1,5]. В дальнейшем гатифлоксацин подавляет синтез инсулина и может вызвать гипергликемию, начиная с 4–10-го дня терапии [5]. При сравнении результатов лечения гатифлоксацином и макролидными антибиотиками (азитромицином, кларитромицином и др.) было обнаружено увеличение риска гипергликемии при использовании гатифлоксацина [1].

Гормон роста. Оказывает липолитическое действие с последующим повышением концентрации свободных жирных кислот в плазме, вызывающих резистентность к инсулину [5]. В ретроспективном исследовании у детей, принимающих гормон роста, распространенность СД 2 типа была в 6 раз выше, чем у детей того же возраста, не получающих этот препарат [52]. К сожалению, прекращение терапии гормоном роста не приводило к нормализации гликемии.

У некоторых пациентов со СПИДом *мегестрол* вызывал обратимую гипергликемию с повышенными уровнями инсулина и С-пептида, что свидетельствует о развитии инсулинорезистентности [5]. Быстрое введение β -адреномиметиков активирует как глюконеогенез, так и гликогенолиз путем стимуляции протеинкиназы А, которая фосфорилирует рецептор инсулина и снижает активность тирозинкиназы рецептора инсулина, тем самым способствуя повышению уровня глюкозы в крови [5]. Лекарственно-индуцированную гипергликемию могут вызывать и некоторые другие ЛС (*диазоксид, диданозин, пентамидин*) (табл. 1) [1,5].

Заключение

Лекарственно-индуцированная гипергликемия может возникнуть у любого пациента, независимо от наличия или отсутствия у СД, который принимает ЛС, ассоциированные с повышенным риском ее развития. При лечении подобными ЛС необходимо контролировать уровни глюкозы плазмы, что позволяет снизить риск развития лекарственно-индуцированной гипергликемии и лекарственно-индуцированного СД.

Конфликт интересов: нет.

1. Rehman A, Setter SM, Vue MH. Drug-induced glucose alterations. Part 2: Drug-induced hyperglycemia. *Diabetes Spectrum* 2011;24(4):234–8.
2. Chhim T, Chase P, Neumiller JJ. Antipsychotic-induced diabetes mellitus. *US Pharm* 2012;37(11):39–44.
3. Сычев Д.А. (ред). Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. Учебное пособие для врачей. Санкт-Петербург 2016, ЦОП “Профессия”; 223 с.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й выпуск. Сахарный диабет 2017;20(1S):1–121 [Dedov II, Shetakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. 8th edition. *Diabetes mellitus* 2017; 20(1S):1–121 (In Russ.)].
5. Repaske DR. Medication-induced diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2016;17(6):392–7.
6. Suh S, Park MK. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: an important but overlooked problem. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2017;32(2):180–9.
7. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract* 2009;15(5):469–74.

8. Gulliford MC, Charlton J, Latinovic R. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population. *Diabetes Care* 2006;29(12):2728-9.
9. Kwon S, Hermayer KL, Hermayer K. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Am J Med Sci* 2013;345(4): 274-7.
10. Триголосова И.В. Стероид-индуцированный сахарный диабет. РМЖ "Медицинское обозрение". 2016; 1: 54–6 [Trigolosova IV. Steroid-induced diabetes mellitus. *RMZH "Medical Review"* 2016;1:54–6 (In Russ.)].
11. Donihi AC, Raval D, Saul M, et al. Prevalence and predictors of corticosteroid-related hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocr Pract* 2006;12(4):358-62.
12. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, et al. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Arch Intern Med* 1994;154(1):97-101.
13. Kallock E, Neher JO, Safranek S. Clinical inquiries. Do intra-articular steroid injections affect glycemic control in patients with diabetes? *J Fam Pract* 2010;59(12): 709-10.
14. Liu XX, Zhu XM, Miao Q, et al. Hyperglycemia induced by glucocorticoids in nondiabetic patients: a meta-analysis. *Ann Nutr Metab* 2014;65(4):324-32.
15. American Diabetes Association. Diabetes care in the hospital. *Diabetes Care* 2017; 40(Suppl. 1):120-7.
16. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(1):16-38.
17. Baldwin D, Apel J. Management of hyperglycemia in hospitalized patients with renal insufficiency or steroid-induced diabetes. *Curr Diab Rep* 2013;13(1):114-20.
18. Van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? *Eur J Clin Invest* 2009;39(2):81-93.
19. Van Raalte DH, Nofrate V, Bunck MC, et al. Acute and 2-week exposure to prednisolone impair different aspects of beta-cell function in healthy men. *Eur J Endocrinol* 2010;162(4):729-35.
20. Mills E, Devendra S. Steroid-induced hyperglycaemia in primary care. *London J Prim Care (Abingdon)* 2015;7(5):103-6.
21. Seelig E, Meyer S, Timper K, et al. Metformin prevents metabolic side effects during systemic glucocorticoid treatment. *Eur J Endocrinol* 2017;176(3):349-58.
22. Willi SM, Kennedy A, Brant BP, et al. Effective use of thiazolidinediones for the treatment of glucocorticoid-induced diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;58(2): 87-96.
23. Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, et al. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes* 2014; 6(1): 9-20.
24. Fathallah N, Slim R, Larif S, et al. Drug-induced hyperglycaemia and diabetes. *Drug Saf* 2015;38(12):1153-68.
25. Yanai H, Masui Y, Yoshikawa R, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for steroid-induced diabetes. *World J Diabetes* 2010;1(3):99-100.
26. Geer EB, Islam J, Buettner C. Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: focus on adipose tissue function and lipid metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014;43(1):75-102.
27. Frothingham R. Glucose homeostasis abnormalities associated with use of gatifloxacin. *Clin Infect Dis* 2005;41(9):1269-76.
28. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, et al. COMET investigators. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart* 2007;93(8):968-73.
29. Lebovitz HE. Metabolic consequences of atypical antipsychotic drugs. *Psychiatr Q* 2003;74(3):277-90.
30. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment – pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther* 2010;125(1):169-79.
31. Kohen I, Gampel M, Reddy L, Manu P. Rapidly developing hyperglycemia during treatment with olanzapine. *Ann Pharmacother* 2008;42(4):588-91.
32. Argo T, Carnahan R, Barnett M, et al. Diabetes prevalence estimates in schizophrenia and risk factor assessment. *Ann Clin Psychiatry* 2011;23(2):117-24.
33. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(2):596-601.
34. Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, et al. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophr Res* 2005;80(1):45-53.
35. Nielsen J, Skadhede S, Correll CU. Antipsychotics associated with the development of type 2 diabetes in antipsychotic-naïve schizophrenia patients. *Neuro psychopharmacology* 2010;35(9):1997-2004.
36. Llorente MD, Victoria Urrutia V. Diabetes, psychiatric disorders, and the metabolic effects of antipsychotic medications. *Clin Diabetes* 2006;24(1):18-24.
37. Gianfrancesco FD, Grogg AL, Mahmoud RA, et al. Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine, and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database. *J Clin Psychiatry* 2002;63(10):920-30.
38. Lambert BL, Cunningham FE, Miller DR, et al. Diabetes risk associated with use of olanzapine, quetiapine, and risperidone in veterans health administration patients with schizophrenia. *Am J Epidemiol* 2006;164(7):672-81.
39. Остроумова О.Д. Статины и сахарный диабет: взгляд кардиолога. *Consilium Medicum* 2018;20(1):38–44. [Ostroumova OD. Statins and diabetes: a look of a cardiologist. *Consilium Medicum* 2018;20(1):38–44 (In Russ.)].
40. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Europ Heart J* 2016;37(39):2999- 3058.
41. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Шаварова Е.К. Безопасность статинов: реальное и надуманное. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;6(2):105-12 [Kobalava ZhD, Villeval'de SV, SHavarova EK. Safety of statins: real and contrived. *Cardiovascular therapy and prevention* 2007;6(2):105-12 (In Russ.)].
42. 4Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359(21):2195–207.
43. Shen L, Shah BR, Reyes E, et al. Role of diuretics, beta blockers, and statins in increasing the risk of diabetes in patients with impaired glucose tolerance: reanalysis of data from the NAVIGATOR study. *BMJ Open* 2014;348:g1339.
44. Баранова Е.И., Большакова О.О. Антигипертензивная терапия и риск развития сахарного диабета. Сахарный диабет 2008;1:55-60 [Baranova EI, Bol'shakova OO. Antihypertensive therapy and the risk of diabetes. *Diabetes* 2008;1:55-60 (In Russ.)].
45. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 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 and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018;36(10):1953-2041.
46. Cooper-DeHoff RM, Wen S, Beitelshes AL, et al. Impact of abdominal obesity on incidence of adverse metabolic effects associated with antihypertensive medications. *Hypertension* 2010;55(1):61-8.
47. Yi-Sheng L, Hung-Yi C, Lyun T, et al. Antihypertensive drug use and new-onset diabetes in female patients with coronary artery disease. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(36):1495.
48. Taylor EN, Hu FB, Curhan GC. Antihypertensive medications and the risk of incident type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(5):1065-70.
49. Yang Y, Xu H. Comparing six antihypertensive medication classes for preventing new-onset diabetes mellitus among hypertensive patients: a network meta-analysis. *J Cell Mol Med* 2017;21(9):1742-50.
50. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003;3(2):178-85.
51. Roberson JR, Raju S, Shelso J, et al. Diabetic ketoacidosis during therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:1207-12.
52. Cutfield WS, Wilton P, Benmarker H, et al. Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment. *Lancet* 2000;355(9204):610-3.

Drug-induced hyperglycemia

O.D. Ostroumova^{1,2}, E.S. Akimova², A.I. Kochetkov²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, ²Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

A review summarizes the available information about drugs which that can induce hyperglycemia and diabetes, including glucocorticosteroids, second-generation antipsychotics, beta-blockers, statins and diuretics. The aforementioned medications are widely used in clinical practice, and are associated with an increased risk of these adverse drug reactions. The authors discuss the most likely mechanisms for the development of drug-induced hyperglycemia and diabetes mellitus.

Key words. *Drug-induced hyperglycemia, drug-induced diabetes mellitus, adverse drug reaction.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: O.D. Ostroumova. Russian Clinical and Research Center of Gerontology, 16, 1st Leonova str., Moscow, Russia, 129226. ostroumova.olga@mail.ru.

To cite: Ostroumova OD, Akimova ES, Kochetkov AI. Drug-induced hyperglycemia. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2019;28(2):61-69. DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-61-69.

Кальций и витамин D в профилактике и лечении остеопороза

П.И. Новиков, С.В. Моисеев

Клиника им. Е.М. Тареева, УКБ №3, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

Для корреспонденции:

П.И. Новиков. Клиника им. Е.М. Тареева. Москва, 119435, Россолимо, 11/5. novikov-pavel@mail.ru.

Кальций и витамин D имеют ключевое значение для поддержания здоровья костной ткани. Однако на протяжении последнего десятилетия их эффективность в профилактике остеопороза (ОП) вызывает споры, учитывая неоднозначность результатов контролируемых клинических исследований. Более того, высказываются опасения по поводу безопасности кальция для сердечно-сосудистой системы. Тем не менее, результаты нескольких мета-анализов клинических исследований показали, что применение препаратов кальция ± витамина D у людей пожилого возраста, прежде всего женщин, задерживает снижение минеральной плотности костной ткани и вызывает уменьшение риска переломов. Убедительных данных в пользу увеличения риска сердечно-сосудистых исходов на фоне приема кальцийсодержащих препаратов также не получено. Препараты кальция и витамина D не заменяют бисфосфонаты и другие антиостеопоротические препараты у пациентов с ОП, однако лечение ОП необходимо всегда проводить на фоне адекватного потребления кальция и витамина D с пищей или в виде пищевых добавок. Назначение комбинированных препаратов, содержащих кальций и витамин D, необходимо также пациентам, получающим глюкокортикостероиды, даже в низких дозах, в течение более 3 мес, для профилактики стероидного ОП.

Ключевые слова. *Остеопороз, профилактика, лечение, кальций, витамин D.*

Остеопороз (ОП) — это самое распространенное заболевание костной ткани, характеризующееся снижением костной массы, ухудшением микроархитектуры и повышением хрупкости костей, которые приводят к увеличению риска переломов. В 2010 году в странах Европейского Союза расчетное число пациентов с ОП составляло 27,5 млн человек, в том числе 22 млн женщин [1], а в США — 10,2 млн [2]. При этом число людей со сниженной костной массой в несколько раз выше и, например, в США достигает 43,4 млн. По данным

российского эпидемиологического исследования, ОП имеется примерно у каждой третьей женщины и каждого четвертого мужчины в возрасте 50 лет и старше [3]. Ожидается, что в Европе ежегодное число остеопоротических переломов (ОПП) увеличится с 3,5 млн в 2010 году до 4,5 млн в 2025 году, или на 28% [2]. Ежегодные затраты, связанные с ОП, в странах Европейского Союза в 2010 году составили 37 млрд евро, а в России прямые медицинские и немедицинские затраты на лечение ОПП за 1 год могут приближаться к 25 млрд руб. [4].

Важную роль в патогенезе ОП играет недостаточное потребление кальция и витамина D с пищей, поэтому на протяжении многих лет комбинированные препараты, содержащие эти и другие минералы, широко используют как для профилактики, так и лечения (в комбинации с бисфосфонатами или другими средствами) ОП. Дефицит кальция может препятствовать достижению адекватной пиковой костной массы у подростков и способствовать ее снижению у людей пожилого возраста.

Актуальность проблемы дефицита кальция была недавно подтверждена результатами крупного исследования, которое проводилось под эгидой Международного фонда остеопороза (IOF) [5]. В соответствии с рекомендациями IOF 2014 г. мужчины в возрасте от 50 до 70 лет должны потреблять 1000 мг кальция в сутки, а женщины в возрасте старше 50 лет и мужчины в возрасте старше 70 лет — 1200 мг/сут [6]. По данным проведенного анализа, в 74 странах мира среднее потребление кальция с пищей варьировалось от 175 до 1233 мг/сут. Однако во многих странах Азии оно не превышало 500 мг/сут, а в большинстве стран Африки и Южной Америки составляло от 400 до 700 мг/сут. Среднее потребление кальция с пищей превышало 1000 мг/сут только в странах Северной Европы, а в России составило около 780 мг/сут. Во многих странах пониженное потребление кальция с пищей отмечалось преимущественно у женщин и

Для цитирования:

Новиков П.И., Моисеев С.В. Кальций и витамин D в профилактике и лечении остеопороза. *Клин фармакол тер* 2019; 28(2):70-76. DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-70-76.

людей пожилого возраста, для которых адекватное поступление этого минерала имеет особое значение. По данным других исследований, в нашей стране дефицит потребления кальция с пищей определялся у 60-90% россиян [7,8]. В рекомендациях Российской ассоциации по ОП указано, что в среднем российские женщины в возрасте 50 лет и старше потребляют менее 700 мг кальция в сутки, поэтому большинство из них нуждаются в увеличении потребления молочных продуктов или добавлении препаратов, содержащих как минимум 500 мг кальция, чтобы обеспечить рекомендуемое его потребление в 1200 мг/сут [9].

Сходные данные были получены и при анализе распространенности дефицита витамина D в популяции. J. Hilger и соавт. проанализировали 195 исследований, проводившихся в 54 странах более чем у 168000 участников [10]. Средние сывороточные уровни 25-гидроксивитамина D в популяции варьировались в широких пределах, однако в 37% исследований они были ниже 50 нмоль/л, что указывало на дефицит витамина. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что частота недостаточности витамина D в популяции достигает 50%, а выраженный дефицит витамина наблюдается у 1 млрд человек [11]. Факторы, способствующие развитию дефицита витамина D, включают в себя недостаточное его потребление с пищей, преимущественное пребывание в закрытых помещениях, загрязнение окружающей среды, которое ограничивает воздействие на человека солнечного света, необходимого для активации синтеза витамина D из 7-дигидрохолестерина в эпидермисе.

Минеральная плотность костной ткани

Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что минеральная плотность костной ткани (МПКТ) зависит от потребления кальция с пищей. Например, в Корее подобная ассоциация была изучена более чем у 4600 мужчин и женщин в возрасте старше 50 лет, распределенных на группы в зависимости от потребления кальция и сывороточной концентрации 25-гидроксивитамина D [12]. Недостаточное потребление кальция ассоциировалось с более низкой МПКТ в области шейки бедра как при более низкой, так и более высокой сывороточной концентрации 25-гидроксивитамина D. Полученные данные свидетельствовали о том, что более высокие сывороточные уровни витамина D не позволяют компенсировать дефицит потребления кальция с пищей.

J. Wu и соавт. оценивали эффективность кальция в профилактике снижения МПКТ на основании мета-анализа 17 контролируемых клинических исследований у 2537 женщин постменопаузального возраста [13]. Результаты моделирования показали, что возраст и количество кальция, поступающего с пищей, были ключевыми факторами, влиявшими на изменение МПКТ. У женщин в возрасте 50, 60, 70 и 80 лет, потребляющих 1200 мг кальция в сутки в течение 2 лет, можно ожидать увеличения МПКТ на 1,33%, 1,94%,

2,60% и 3,27%, соответственно, в то время как при потреблении кальция в дозе 700, 1200, 1300 и 2000 мг/сут в течение того же срока у женщины в возрасте 60 лет степень увеличения МПКТ может составить 1,62%, 1,94%, 1,97% и 2,13%, соответственно. Таким образом, адекватное суточное потребление кальция составило 1200 мг/сут, так как дальнейшее его увеличение не приводило к существенному дополнительному эффекту на МПКТ у женщин постменопаузального возраста.

У женщин быстрое снижение МПКТ начинается за 1 год до последней менструации и продолжается в течение примерно 2 лет после наступления менопаузы, после чего скорость снижения МПКТ замедляется [14]. В течение указанного 3-летнего периода средняя скорость снижения МПКТ в области поясничных позвонков и шейки бедра составляет 2,5% и 1,8% в год, соответственно [15]. За 5 лет степень снижения МПКТ достигает 10%, а увеличение потребления кальция позволяет нивелировать или по крайней мере уменьшить этот эффект.

V. Tai и соавт. провели мета-анализ 59 рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучалось влияние кальция (\pm витамина D) на МПКТ у лиц в возрасте старше 50 лет (подавляющее большинство участников исследований составили женщины) (рис. 1) [16]. В 15 исследованиях (n=1533) оценивали результаты потребления кальция с пищей, а в 51 исследовании (n=12257) изучали кальцийсодержащие препараты. Увеличение потребления кальция с пищей привело к увеличению МПКТ в области бедренной кости и всего скелета на 0,6-1,0% через 1 год и МПКТ в области бедренной кости, поясничных позвонков, шейки бедра и всего скелета на 0,7-1,8% через 2 года. Существенных изменений МПКТ в области предплечья выявлено не было. Применение препаратов кальция ассоциировалось с увеличением МПКТ в области бедренной кости, шейки бедра, поясничных позвонков, предплечья и всего скелета на 0,7-1,8% через 1, 2 и 2,5 года (рис. 1). Степень увеличения МПКТ в более поздние сроки была сопоставимой с таковой в течение первого года. Монотерапия препаратами кальция и препаратами, содержащими кальций и витамин D, оказывала сопоставимое влияние на МПКТ. Это согласуется с результатами мета-анализов, которые свидетельствуют о том, что витамин D сам по себе не вызывает увеличения МПКТ [17,18].

Таким образом, адекватное потребление кальция с пищей ассоциируется с более высокой МПКТ в области шейки бедра, а увеличение потребления кальция с пищей или применение кальцийсодержащих препаратов у женщин в период перименопаузы вызывает умеренное увеличение МПКТ в области различных костей и всего скелета.

Риск падений

Непосредственной причиной переломов у людей как без ОП, так и с ОП являются падения, частота которых

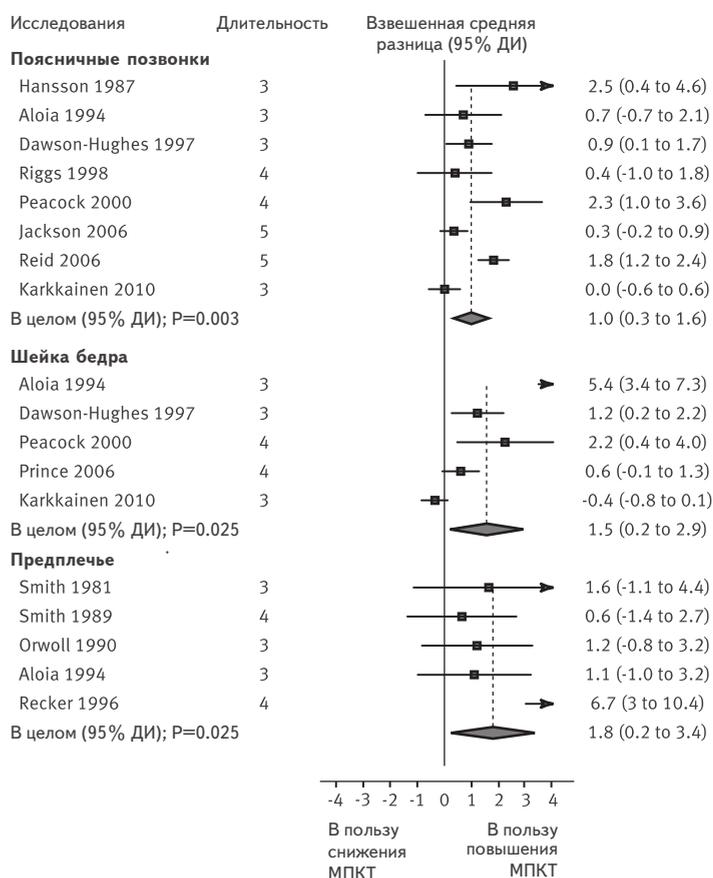


Рис. 1. Результаты мета-анализа клинических исследований, в которых изучалось влияние кальция и витамина D на МПКТ

увеличивается с возрастом. Витамин D и кальций принимают участие в регуляции мышечной функции, поэтому была высказана гипотеза о том, что их применение может способствовать улучшению силы мышц и снижению риска падений. В нескольких исследованиях было показано, что низкие сывороточные концентрации 25-гидроксивитамина D, особенно менее 20 нг/мл (50 нмоль/л), ассоциируются с увеличением риска падений [19,20].

К. Stockton и соавт. при мета-анализе 17 рандомизированных контролируемых исследований (n=5072) не выявили увеличения силы мышц при применении витамина D у взрослых с сывороточной концентрацией 25-гидроксивитамина D >25 нмоль/л [21]. В то же время в других исследованиях у пациентов с концентрацией 25-гидроксивитамина D <25 нмоль/л применение витамина D привело к значительному увеличению силы мышц бедер. С. Beaudart и соавт. провели мета-анализ 30 рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучалось влияние витамина D на функцию мышц у 5615 участников в среднем возрасте около 60 лет [22]. Витамин D оказывал небольшое, но статистически значимое положительное действие на общую силу мышц (p=0,02), которое не сопровождалось увеличением мышечной массы. Эффективность витамина D была

выше у пациентов с сывороточной концентрацией 25-гидроксивитамина D <30 нмоль/л, а также у людей в возрасте 65 лет и старше.

Результаты некоторых исследований продемонстрировали возможность снижения частоты падений при применении витамина D. Например, Y. Michael и соавт. при мета-анализе 9 исследований, в которых изучался витамин D, выявили снижение риска падений на 17% (отношение рисков 0,83, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,77-0,89) [23]. Сходные данные были получены M. Muga и соавт. при мета-анализе 26 исследований в целом у 45782 участников [24]. В этом мета-анализе риск падений при применении витамина D снизился на 14% (отношение рисков 0,86; 95 ДИ 0,77-0,96). В то же время в других мета-анализах не было отмечено снижения риска падений при применении витамина D [25,26].

В целом результаты изучения эффективности витамина D в профилактике падений у пожилых людей оказались неоднозначными, что может объясняться различными причинами, включая особенности изученных популяций, критерии оценки недостаточности витамина D, дозы и формы препарата, длительность лечения, приверженность. Тем не менее, результаты исследований не позволяют исключить, что витамин D в дозах от 700 до 1000 МЕ/сут увеличивает силу мышц и может способствовать снижению риска падений у пожилых людей, особенно при наличии дефицита этого витамина [27].

Профилактика переломов

Эффективность препаратов кальция и витамина D в профилактике ОПП изучались в многочисленных исследованиях, в которые включали людей пожилого возраста, преимущественно женщин. В самом крупном рандомизированном контролируемом исследовании (WHI) приняли участие 36282 американки в возрасте от 50 до 79 лет, которые получали кальция карбонат, содержащий 1000 мг элементарного кальция, + витамин D в дозе 400 МЕ/сут или плацебо [28]. Примерно 10% из них перенесли переломы в возрасте старше 55 лет. Длительность наблюдения составляла 7 лет. В конце периода наблюдения МПКТ бедренной кости в основной группе была на 1,06% выше, чем в контрольной (p<0,01). Во всей выборке лечение препаратом кальция и витамином D не привело к существенному снижению риска переломов бедренной кости, позвонков или любых переломов. В то же время среди женщин, которые приняли по крайней мере 80% доз назначенных препаратов, в основной группе было выявлено достоверное снижение риска переломов бедренной кости на 29% (отношение рисков 0,71, 95% ДИ 0,52-0,97) при отсутствии изменений частоты переломов позвонков и костей предплечья/запястья. Эффективность препарата

кальция и витамина D зависела также от возраста и была выше у женщин старше 60 лет, у которых риск переломов снизился на 21% (отношение рисков 0,79; 95% ДИ 0,64-0,98). В 2013 году те же авторы провели повторный анализ результатов исследования WHI, а также объединили их с данными проспективного когортного исследования WHI, в которое были включены более 90000 женщин [29]. До начала рандомизированного контролируемого исследования около 40% женщин не принимали препараты кальция и витамина D. В этой выборке риск переломов шейки бедра при лечении препаратом кальция и витамином D снизился на 38% (ОР 0,62, 95% ДИ 0,38-1,00), а в объединенной выборке двух исследований – на 35% (ОР 0,65, 95% ДИ 0,44-0,98).

Сходные результаты были получены в другом достаточно крупном 5-летнем двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании, в которое были включены 1460 женщин в возрасте старше 70 лет [30]. В этом исследовании сравнивали кальция карбонат в дозе 1200 мг/сут (без витамина D) и плацебо. По крайней мере один ОПП был зарегистрирован у 16% женщин. Во всей выборке риск любых переломов снизился на 13%, однако разница между группами сравнения не достигла статистической значимости. Однако у 800 женщин, у которых приверженность к лечению была высокой, риск переломов снизился на 34% (отношение рисков 0,66; 95% ДИ 0,45-0,97).

Tang V. и соавт. в 2007 году провели мета-анализ 29 рандомизированных клинических исследований (n=63897), в которых изучалась эффективность кальция ± витамина D у лиц в возрасте 50 лет и старше [31]. 92% пациентов составили женщины в среднем возрасте 67,8 лет. В 17 исследованиях (n=52625) оценивали влияние терапии на риск переломов, а в 23 исследованиях (n=41419) – на изменения МПКТ. В целом при лечении препаратами кальция ± витамином D риск любых переломов снизился на 12% (отношение рисков 0,88; 95% ДИ 0,83-0,95; p=0,0004), а снижение костной массы замедлилось на 0,54% в области бедренной кости и на 1,19% в области позвонков. Высокая приверженность к лечению сопровождалась более значительным снижением риска переломов (на 24%, p<0,0001). Кроме того, повышение эффективности лечения отмечалось при применении кальция в дозах 1200 мг или более и витамина D в дозах 800 МЕ и более.

В другом мета-анализе были проанализированы результаты 7 основных рандомизированных исследований, в которых изучалась эффективность витамина D и кальция или только витамина D в целом у 68517 участников пожилого возраста (средний возраст 70 лет) [32]. Около 85% из них составили женщины. Применение кальция с витамином D привело к снижению общего риска переломов на 8% (ОР 0,92, 95% ДИ 0,86-0,99, p=0,025) и риска переломов шейки бедра на 16% (ОР 0,84, 95% ДИ 0,70-1,01, p=0,07). Более выраженное снижение риска переломов последней локализации (на 26%) было отмечено в исследованиях, в которых доза

витамина D составляла 10 мкг (ОР 0,74, 95% ДИ 0,60-0,91, p=0,005). В то же время монотерапия витамином D не оказывала влияния на частоту переломов.

Эффективность препаратов кальция в комбинации с витамином D в профилактике остеопороза была недавно подтверждена в мета-анализе Американского национального фонда остеопороза, в который были включены результаты 8 плацебо-контролируемых исследований (n=30970), опубликованных в 2011-2015 гг. [33]. Длительность наблюдения составляла от 1 до 7 лет. Дозы кальция варьировались от 500 мг/сут в одном исследовании до 1000-1200 мг/сут в оставшихся исследованиях, а доза витамина D составляла 800 МЕ/сут в 6 исследованиях и 400 или 700 МЕ/сут в двух оставшихся исследованиях. Лечение препаратами кальция и витамина D привело к достоверному снижению риска любых переломов на 15% и переломов бедренной кости на 30%.

В то же время в некоторых мета-анализах не была подтверждена польза кальция и/или витамина D в профилактике ОПП у людей пожилого возраста [34].

Таким образом, применение кальция и витамина D у людей пожилого возраста задерживало снижение МПКТ и вызывало умеренное снижение риска ОПП. Этот эффект был подтвержден не во всех исследованиях и/или мета-анализах, что не вызывает удивления, так как эффективность препаратов кальция и витамина D зависит от многих факторов, в частности адекватности их потребления с пищей и приверженности к лечению. Как указано выше, в рандомизированном контролируемом исследовании WHI более выраженное снижение частоты переломов шейки бедра было выявлено у женщин, которые до исследования не получали препараты кальция и витамина D, а во время его проведения принимали более 80% доз препаратов. Соответственно, результаты исследований в значительной степени определяются особенностями выбранной популяции. Необходимо также учитывать, что в клинические исследования, в которых изучалась эффективность препаратов кальция и витамина D в профилактике ОП, не включали мужчин, или их доля была очень небольшой. В связи с этим приведенные выше данные касаются в основном женщин постменопаузального возраста. Важность адекватного потребления кальция и витамина D с пищей и/или в виде комбинированных препаратов подчеркивается во всех последних рекомендациях по профилактике и лечению ОП [9,35,36].

По эффективности в лечении ОП препараты кальция и витамина D уступают бисфосфонатам и другим антиостеопоротическим препаратам и, соответственно, не могут служить альтернативой последним. Однако во всех плацебо-контролируемых исследованиях остеопоротических средств пациенты как основной, так и контрольной групп получали кальций или витамин D в адекватных дозах, поэтому они являются обязательным компонентом антиостеопоротической терапии.

ОП является одним из основных побочных эффектов глюкокортикостероидов (ГКС), которые широко при-

меняют для лечения различных иммуновоспалительных заболеваний. Переломы наблюдаются более чем у 10% пациентов, получающих длительную терапию ГКС, а у 30-40% из них определяются рентгенологические признаки переломов позвонков [37,38]. Наиболее выраженное снижение МПКТ отмечается в течение первых 3-6 мес после начала лечения ГКС, однако при продолжении терапии костная масса продолжает снижаться, хотя и более медленно [39]. Риск развития стероидного ОП значительно увеличивается как при применении более высоких суточных доз ГКС, так и при повышении кумулятивной дозы ГКС, т.е. длительное лечение низкими поддерживающими дозами этих препаратов, например, у пациентов с различными ревматическими заболеваниями, такими как системная красная волчанка или системные васкулиты, также ассоциируется с высоким риском развития стероидного ОП и ОПП. Абсолютный риск переломов у пациентов, получающих ГКС, зависит также от демографических и других показателей, в том числе возраста, пола, наличия сопутствующих факторов риска ОП, таких как снижение массы тела, заболевания щитовидной железы, злоупотребление алкоголем или курение. В недавно опубликованных рекомендациях Американской коллегии ревматологов по профилактике и лечению стероидного ОП подчеркивается, что профилактику этого состояния необходимо проводить у всех пациентов, которые принимают ГКС в дозе $\geq 2,5$ мг/сут (в пересчете на преднизолон) в течение по крайней мере 3 мес, а к числу основных условий эффективной профилактики и лечения стероидного ОП отнесено адекватное потребление кальция (800-1000 мг/сут) и витамина D (600-800 МЕ/сут) [40].

Для компенсации недостаточного потребления кальция и витамина D с пищей могут быть использованы различные комбинированные препараты, например, Кальцецин® Адванс, в одной таблетке которого содержится 500 мг кальция и 200 МЕ витамина D3. В состав препарата входят также некоторые микроэлементы (магний, цинк, медь, марганец и бор), которые играют роль в процессах костного ремоделирования [41]. Эффекты микроэлементов на метаболизм и свойства костной ткани могут быть прямыми (влияние на пролиферацию или активность остеобластов или остеокластов) и косвенными (участие в регуляции метаболизма минералов) или связаны с их включением в матрикс костей [42].

Например, магний, образуя кристаллы с фосфатами, принимает участие в образовании апатитов – структурной единицы минерального компонента костной ткани. Во Фрамингемском исследовании потребление магния прямо ассоциировалось с костной массой [43]. Недавно благоприятный эффект магния на состояние костной ткани был подтвержден в клинических исследованиях у здоровых молодых женщин [44,45].

Цинк служит кофактором для многих металлоферментов и участвует в регуляции активности остеобластов, синтеза коллагена и активности щелочной

фосфатазы. Дефицит цинка может сопровождаться снижением всасывания кальция в кишечнике и повышением уровня паратгормона, который активирует костный обмен [46]. В одном исследовании средние сывороточные концентрации цинка у женщин с остеопорозом были значительно ниже, чем у женщин с остеопенией или здоровых женщин [47]. У пациентов с переломами дополнительный прием цинка способствовал образованию костной мозоли [48].

Медь выступает в качестве кофактора для лизилоксидазы, ответственной за образование поперечных связей (сшивок) в волокнах костного коллагена. Дефицит этого микроэлемента у детей вызывает активацию остеокластов и резорбцию костной ткани, ухудшение механической прочности костей и приводит к нарушениям формирования скелета, задержке роста, переломам [42].

Бор уменьшает экскрецию кальция с мочой и повышает уровень витамина D в крови. Опыты на животных и клинические исследования свидетельствуют о том, что этот микроэлемент может стимулировать рост костной ткани. Например, у женщин, получавших бор в дозе более 1 мг/л с питьевой водой, было выявлено повышение концентрации остеокальцина, являющегося маркером костеобразования [49].

В открытом 12-месячном контролируемом исследовании у 100 женщин в постменопаузе с остеопенией Кальцецин® Адванс замедлял резорбцию костной ткани, не вызывая гиперкальциемию и повышение экскреции кальция с мочой [50]. Антирезорбтивный эффект препарата подтверждался изменениями маркеров костной резорбции (С-телопептида коллагена I типа) и костеобразования (активности костной щелочной фосфатазы). В другом 52-недельном исследовании у пациенток, принимавших Кальцецин® Адванс, отмечалось как минимум сохранение исходной МПКТ в исследуемой области или ее повышение (прирост костной массы составил в среднем 3,55%), в то время как у больных группы сравнения, принимавших карбонат кальция, наблюдалось снижение МПКТ в исследуемой области в среднем на 1,02% [51].

Нежелательные эффекты кальция и витамина D

На протяжении последнего десятилетия продолжают споры по поводу возможных нежелательных эффектов применения кальция, в частности повышения риска сердечно-сосудистых исходов [52]. Еще в 2008 году в 5-летнем рандомизированном клиническом исследовании Auckland Calcium Study было выявлено увеличение риска инфаркта миокарда у пожилых женщин, получавших препарат кальция, по сравнению с таковым в группе плацебо [53]. Сходные данные были получены в нескольких мета-анализах. Например, M. Bolland и соавт. при анализе рандомизированных контролируемых исследований препаратов кальция показали, что применение кальция и витамина D ассоциировалось с увеличением риска инфаркта миокарда на 25% и суммарного риска инфаркта миокарда и инсульта на 15%

[54]. Увеличение риска сердечно-сосудистых исходов при лечении препаратами кальция было отмечено также в когортных исследованиях, проводившихся в Швеции и Финляндии [55,56]. В основе неблагоприятного эффекта кальция на сердечно-сосудистую систему может лежать преходящая гиперкальциемия, способствующая развитию кальциноза сосудов.

Однако увеличение риска сердечно-сосудистых исходов под действием кальция не было подтверждено в других крупных исследованиях и мета-анализах. Например, в исследовании WHI не было отмечено увеличения риска инфаркта миокарда, коронарной болезни сердца, инсульта или любых сердечно-сосудистых исходов у женщин, получавших кальций и витамин D, как во всей выборке, так и в выборке пациенток, которые не получали подобные препараты до исследования [29]. Следует отметить, что в этом исследовании лечение препаратом кальция и витамином D ассоциировалось с увеличением риска образования камней в почках, хотя частота нефролитиаза в основной и контрольной группах составила всего 0,35% и 0,30%, соответственно. Неблагоприятный эффект кальция на риск сердечно-сосудистых осложнений не был установлен и в мета-анализе, проводившемся под эгидой Американского национального фонда остеопороза [57]. На основании полученных данных Национальный фонд остеопороза и Американское общество профилактической кардиологии опубликовали совместное заявление, в котором указано, что применение кальция \pm витамином D с пищей или в виде пищевых добавок не сопровождается увеличением риска сердечно-сосудистых или цереброваскулярных осложнений и смерти от любых причин у здоровых взрослых людей, а потребление кальция в дозе не более 2000-2500 мг/сут можно считать безопасным для сердечно-сосудистой системы [58].

Заключение

Адекватное потребление кальция и витамина D с пищей или в виде пищевых добавок является основой профилактики ОП. В клинических исследованиях длительное применение препаратов кальция и витамина D у женщин постменопаузального возраста задерживало снижение МПКТ и вызывало снижение риска переломов. Последний эффект был более выраженным при высокой приверженности к лечению. Препараты кальция и витамина D не могут служить альтернативой бисфосфонатам и другим антиостеопоротическим средствам у пациентов с ОП, однако лечение ОП необходимо проводить на фоне адекватного потребления кальция с пищей или в виде пищевых добавок. ОП часто осложняет лечение ГКС, которые по-прежнему широко используют для лечения различных иммунодепрессивных заболеваний. Снижение МПКТ наблюдается даже при относительно непродолжительном применении этих препаратов в небольших дозах. В связи с этим все больные, получающие ГКС в дозе $\geq 2,5$ мг/сут в пересчете на преднизолон в течение по крайней мере 3 мес, нуждаются в адекватном потреблении

кальция и витамина D с целью профилактики стероидного ОП. Результаты клинических исследований и мета-анализов не позволяют сделать вывод о том, что применение кальция ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых исходов у здоровых людей.

Конфликт интересов: нет.

- Hernlund E, Svedbom A, Ivergord M, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). Arch Osteoporosis 2013;8:136.
- Wright NC, Looker A, Saag K, et al. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine in the United States. J Bone Miner Res 2014;29(11):2520-6.
- Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. Эпидемиология остеопороза и переломов. Руководство по остеопорозу. М.: Бинном. Лаборатория знаний, 2003: 10–53 [Mihajlov EE, Benevolenskaya LI. Epidemiology of osteoporosis and fractures. In: Handbook for osteoporosis. Moscow, 200:10–53 (In Russ.)].
- Добровольская О.В., Торопцова Н.В., Лесняк О.М. Экономические аспекты осложненного остеопороза: стоимость лечения в течение первого года после перелома. Современная ревматология 2016;10(3):29–34 [Dobrovolskaya OV, Toroptsova NV, Lesnyak OM. Economic aspects of complicated osteoporosis: The cost of treatment in the first year after fracture. Sovremennaya Revma tologiya = Modern Rheumatology Journal 2016;10(3):29–34 (In Russ.)].
- Balk EM, Adam GP, Langberg VN, et al. Global dietary calcium intake among adults: a systematic review. Osteoporos Int 2017;28:3315–24.
- Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporos Int 2014;25:2359–81.
- Оглоблин Н.А., Спиричев В.Б., Батурин А.К. О потреблении населением России кальция с пищей. Вопросы питания 2005;5:14–7 [Ogloblin NA, Spirichev VB, Baturin AK. Dietary intake of calcium in Russia. Voprosy pitaniya 2005;5:14–7 (In Russ.)].
- Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Социальная программа "Остеоскрининг. Россия" в действии. Фарматека 2012;6:90–3 [Nikitinskaya OA, Toroptsova NV. Social program "Osteoscreening in Russia". Farmateka 2012;6:90–3 (In Russ.)].
- Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопорозом: рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу. Под ред. О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016, 96 с.
- Hilger J, Friedel A, Herr R, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. Br J Nutr 2014;111(1):23-45.
- Caccamo D, Ricca S, Curri M, Ientile R. Health risks of hypovitaminosis D: A review of new molecular insights. Int J Mol Sci 2018;19:892.
- Joo NS, Dawson-Hughes B, Kim YS, et al. Impact of calcium and vitamin D insufficiencies on serum parathyroid hormone and bone mineral density: analysis of the fourth and fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV-3, 2009 and KNHANES V-1, 2010). J Bone Miner Res 2013; 28(4):764-70.
- Wu J, Xu L, Lv Y, et al. Quantitative analysis of efficacy and associated factors of calcium intake on bone mineral density in postmenopausal women. Osteoporos Int 2017;28(6):2003-10.
- Karlamangla AS, Burnett-Bowie S-A, Crandall CJ. Bone health during the menopause transition and beyond. Obstet Gynecol Clin N Amer 2018;45(4):695–708.
- Greendale GA, Sowers M, Han W, et al. Bone mineral density loss in relation to the final menstrual period in a multiethnic cohort: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). J Bone Miner Res 2012;27:111-8.
- Tai V, Leung W, Grey A, et al. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. BMJ 2015;351:h4183.
- Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2014;383:146-55.
- Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6(11):847-58.
- Snijder MB, Van Schoor NM, Pluijm SM, et al. Vitamin D status in relation to one-year risk of recurrent falling in older men and women. J Clin Endocrinol Metab 2006;91(8):2980–5.
- Flicker L, Mead K, MacInnis RJ, et al. Serum vitamin D and falls in older women in residential care in Australia. J Am Geriatr Soc 2003;51(11):1533–8.
- Stockton KA, Mengersen K, Paratz JD, et al. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int 2011;22(3):859–71.
- Beaudart C, Buckinx F, Rabenda V, et al. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab 2014;99(11): 4336-45.
- Michael YL, Whitlock EP, Lin JS, et al. Primary care-relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2010;153(12):815-25.
- Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO, et al. The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(10): 2997–3006.
- Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, et al. Vitamin D supplementation and falls: a trial sequential meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2(7):573–80.
- Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on muscu-

- loskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(11):48-58.
27. Dhaliwal R, Aloia JF. Effect of vitamin D on falls and physical performance. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2017;46:919-33.
 28. Jackson RD, Lacroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354:669-83.
 29. Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos Int* 2013;24(2):567-80.
 30. Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Intern Med* 2006;166(8):869-75.
 31. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370(9588):657-66.
 32. DIPART (Vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ* 2010;340:b5463.
 33. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2016;27(1):367-76.
 34. Zhao JG, Zeng XT, Wang J, Liu L. Association between calcium or vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2017;318(24):2466-82.
 35. Cosman F, de Beur JS, LeBoff MS, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25:2359-81.
 36. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2019;30(1):3-44.
 37. Curtis J, Westfall AO, Allison J, et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum* 2006;55:420-6.
 38. Angeli A, Guglielmi G, D'Avolio A, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone* 2006;39:253-9.
 39. Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB, et al. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1993;119:963-8.
 40. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(8):1521-37.
 41. Pepa GD, Brandt ML. Microelements for bone boost: the last but not the least. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2016;13(3):181-5.
 42. Gaffney-Stomberg E. The impact of trace minerals on bone metabolism. *Biol Trace Elem Res* 2019;188(1):26-34.
 43. Tucker KL, Hannan MT, Chen H, et al. Potassium, magnesium, and fruit and vegetable intakes are associated with greater bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1999;69:727-36.
 44. Kim MH, Yeon JY, Choi MK, Bae YJ. Evaluation of magnesium intake and its relation with bone quality in healthy young women. *Biol Trace Elem Res* 2011;144:109-17.
 45. Carpenter TO, DeLucia MC, Zhang JH, et al. A randomized controlled study of effects of dietary magnesium oxide supplementation on bone mineral content in healthy girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4866-72.
 46. Suzuki T, Kajita Y, Katsumata S, Matsuzaki H, Suzuki K. Zinc deficiency increases serum concentrations of parathyroid hormone through a decrease in serum calcium and induces bone fragility in rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2015;61(5):382-90.
 47. Mutlu M, Argun M, Kilic E, et al. Magnesium, zinc and copper status in osteoporotic, osteopenic and normal post-menopausal women. *J Intern Med Res* 2007;35:692-5.
 48. Sadighi A, Mahdavi-Roshan M, Sadeghzadeh M, et al. The effects of zinc supplementation on serum zinc, alkaline phosphatase activity and fracture healing of bones. *Saudi Medical Journal* 2008;29:1276-9.
 49. Boyacioglu O, Orenay-Boyacioglu S, Yildirim H, Korkmaz M. Boron intake, osteocalcin polymorphism and serum level in postmenopausal osteoporosis. *J Trace Elem Med Biol* 2018; 48:52-6.
 50. Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Беневоленская Л.И. Фармакологическая профилактика первичного остеопороза. *РМЖ* 2008;16(6):409-13. [Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, Benevolenskaya LI. Drug prevention of primary osteoporosis. *RMZh* 2008;16(6):409-13 (In Russ.)].
 51. Лила А.М., Мазуров В.И. Роль Кальцемина Адванс в профилактике постменопаузального остеопороза (результаты 12-месячного клинического исследования). *РМЖ* 2007;15(26):1991-7 [Lila AM, Mazurov VI. Calcemin Advance in the prevention of postmenopausal osteoporosis in 12-month clinical trial. *RMZh* 2007;15(26):1991-7 (In Russ.)].
 52. Chiodini I, Bolland MJ. Calcium supplementation in osteoporosis: useful or harmful? *Eur J Endocrinol* 2018;178(4):D13-25.
 53. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ* 2008;336(7638):262-6.
 54. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d2040.
 55. Michaëlsson K, Melhus H, Warensjö Lemming E, et al. Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. *BMJ* 2013;346:228.
 56. Pentti K, Tuppurainen MT, Honkanen R, et al. Use of calcium supplements and the risk of coronary heart disease in 52-62-year-old women: The Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study. *Maturitas* 2009;63:73-8.
 57. Chung M, Tang AM, Fu Z, et al. Calcium intake and cardiovascular disease risk: an updated systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;165:856-66.
 58. Kopecky SL, Bauer DC, Gulati M, et al. Lack of evidence linking calcium with or without vitamin D supplementation to cardiovascular disease in generally healthy adults: A clinical guideline from the National Osteoporosis Foundation and the American Society for Preventive Cardiology. *Ann Intern Med* 2016;165:867-8.

Role of calcium and vitamin D in prevention and treatment of osteoporosis

P.I. Novikov, S.V. Moiseev

Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Calcium and vitamin D are essential for maintaining the bone health. However, the efficacy of calcium and vitamin D in prevention of osteoporosis remains controversial given the conflicting evidence from the controlled clinical trials. Moreover, the cardiovascular safety of calcium supplementation has been questioned. Nevertheless, the results of several meta-analyses of clinical studies suggested that in the elderly, particularly in females, calcium ± vitamin D supplementation prevents bone loss and reduces the risk of osteoporotic fractures. The evidence for an increased risk of cardiovascular outcomes associated with calcium intake was inconclusive. Calcium and vitamin D supplements cannot replace bisphosphonated or other anti-osteoporotic agents in patients with an established osteoporosis. However, adequate supplementation with calcium and vitamin D should be ensured in patients who receive drug treatment for osteoporosis. Calcium and vitamin D combination should be also administered for prevention of steroid-induced osteoporosis in all patients treated with corticosteroids, even at low doses, over more than 3 months.

Key words. *Osteoporosis, prevention, treatment, calcium, vitamin D.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: P.I. Novikov. Tareev Clinic of Internal Diseases, Rossolimo, 11/5, Moscow, 119435, Russia. novikov-pavel@mail.ru.

To cite: Novikov PI, Moiseev SV. Role of calcium and vitamin D in prevention and treatment of osteoporosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2019;28(2):70-76. DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-70-76.

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

Гипертрофия левого желудочка неясной этиологии

С.В. Моисеев^{1,2}, Е.В. Привалова³, В.В. Рамеев¹, В.Ю. Каплунова³,
Е.А. Каровайкина¹, А.С. Рамеева¹, А.С. Моисеев³, П.П. Тао¹, Н.Р. Носова¹

¹Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, РФ
²МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, РФ
³Кафедра госпитальной терапии №1, клиника госпитальной терапии имени А.А. Остроумова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, РФ.

Для корреспонденции:
С.В. Моисеев. Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. Москва, 119435, Россолимо, 11/5. clinpharm@mtu-net.ru.

Для цитирования:
Моисеев С.В., Привалова Е.В., Рамеев В.В. и др. Гипертрофия левого желудочка неясной этиологии. Клиническая фармакология и терапия 2019;28(2):77-83. DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-77-83.

В статье приведены клинические наблюдения и рассматриваются некоторые причины гипертрофии миокарда неясной этиологии, в том числе гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), болезнь Фабри, AL- и ATTR-амилоидоз. Важность своевременной диагностики трех последних заболеваний связана с тем, что сегодня стало возможным патогенетическое их лечение, позволяющее затормозить прогрессирования поражения сердца. Важное значение в диагностике ГКМП, болезни Фабри, наследственного ATTR-амилоидоза и некоторых других генетических заболеваний имеют изучение семейного анамнеза и молекулярно-генетическое исследование. При обследовании пациентов с необъяснимой гипертрофией левого желудочка необходимо обращать внимание на экстракардиальные проявления, которые могут оказаться ключом к правильному диагнозу, например, полиневропатия и нефротический синдром при системном амилоидозе, ангиокаротомы и нейропатическая боль при болезни Фабри, прогрессирующая мышечная слабость и повышение активности креатинфосфокиназы при болезни Помпе, птоз век при митохондриальных заболеваниях и др. Для подтверждения диагноза амилоидоза следует проводить гистологическое исследование биоптата сердца или других органов и тканей.

Ключевые слова. Гипертрофия левого желудочка, гипертрофическая кардиомиопатия, болезнь Фабри, амилоидоз.

С.В. Моисеев. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) часто встречается в практике кардиолога. Она может быть заподозрена на основании ЭКГ, однако более надежными методами оценки массы миокарда являются эхокардиография и особенно магнитно-резонансная томография (МРТ). При эхокардиографии критерием ГЛЖ считают увеличение индекса массы миокарда левого желудочка,

соответственно, $>115 \text{ г/м}^2$ у мужчин и $>95 \text{ г/м}^2$ у женщин (с поправкой на площадь поверхности тела) или $>50 \text{ г/м}^{2.7}$ у мужчин и $>47 \text{ г/м}^{2.7}$ у женщин (с поправкой на рост) [1], а при МРТ – $>85 \text{ г/м}^2$ у мужчин и $>81 \text{ г/м}^2$ у женщин [2]. В зависимости от относительной толщины стенки (ОТС) левого желудочка [$(2 \cdot \text{толщина задней стенки}) / \text{конечный диастолический размер левого желудочка}$] выделяют концентрическую (ОТС $\geq 0,43$) и эксцентрическую (ОТС $< 0,43$) ГЛЖ. Учитывая возможную неоднородность утолщения левого желудочка, в частности асимметричное увеличение толщины межжелудочковой перегородки или верхушки левого желудочка, при диагностике ГЛЖ следует учитывать увеличение толщины перегородки или стенки $\geq 12 \text{ мм}$.

У подавляющего большинства пациентов причиной ГЛЖ является перегрузка сердца давлением или объемом при артериальной гипертензии или пороках сердца, прежде всего аортальных, однако у части больных очевидные причины ГЛЖ отсутствуют. Распространенность необъяснимой ГЛЖ у взрослых в общей популяции составляет 0,02-0,23% [3]. Отсутствие явных причин гипертрофии миокарда обычно служит основанием для установления диагноза гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), хотя у 5-10% пациентов ГЛЖ неясной этиологии обусловлена другими генетическими и негенетическими заболеваниями, в том числе лизосомными болезнями накопления (болезни Фабри, Данона, Помпе), ATTR- и AL-амилоидозом, нейромышечными заболеваниями (атаксия Фридрейха), митохондриальными кардиомиопатиями и др. Своевременная диагностика некоторых из них, в частности болезней Фабри и Помпе, AL- и ATTR-амилоидоза, имеет важное практическое значение, учитывая возмож-

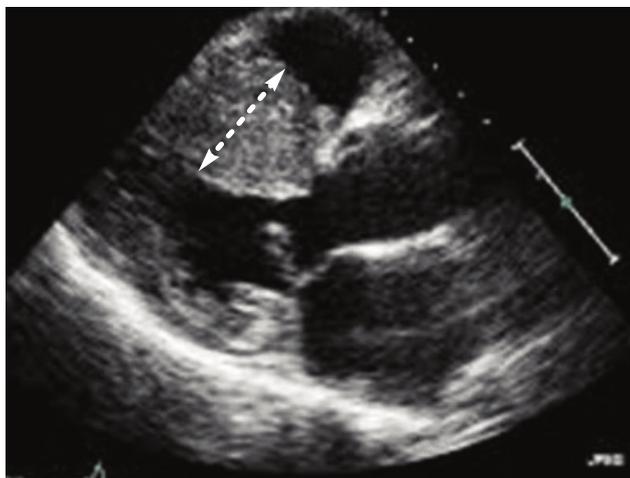


Рис. 1. Выраженная асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки при ГКМП

ность патогенетического лечения. При проведении дифференциального диагноза следует учитывать возраст пациента, выраженность ГЛЖ и клинических симптомов, наличие семейного анамнеза и различных экстракардиальных проявлений. Некоторые генетические заболевания, например, болезнь Фабри и АТТР-амилоидоз, иногда удается диагностировать только с помощью скрининговых исследований. Ниже будут рассмотрены наиболее распространенные причины ГЛЖ неясной этиологии.

Е.В. Привалова. ГКМП – это наследственное заболевание, которое передается по аутосомно-доминантному типу [4]. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2014 г., ГКМП может быть диагностирована при наличии гипертрофии миокарда ≥ 15 мм по крайней мере в одном сегменте левого желудочка, которую нельзя объяснить другими причинами, а у родственников пациента с установленным диагнозом – при наличии гипертрофии миокарда ≥ 13 мм [3]. Гипертрофия миокарда при ГКМП может быть как асимметричной (рис. 1), так и симметричной. У 40–60% пациентов с ГКМП определяются мутации генов, кодирующих белки саркомеров сердца, прежде всего тяжелой цепи бета-миозина (*MYH7*) и миозин-связывающего белка С (*MYBPC3*). Реже встречаются мутации генов, кодирующих тропонины I и T (*TNNI3*, *TNNT2*), α_1 -цепи тропомиозина (*TPMI*) и легкой цепи миозина 3 (*MYL3*). В целом у пациентов с мутациями генов саркомерных белков выше частота семейного анамнеза ГКМП и внезапной смерти и отмечаются более выраженные ГЛЖ и миокардиальный фиброз, чем у пациентов без мутаций [5]. При обследовании пациента важно оценить наличие обструкции выносящего тракта левого желудочка [6]. Критерием ее является градиент давления в выносящем тракте, который измеряют доплерографическим методом, ≥ 30 мм рт. ст. в покое или после провокационных проб (проба Вальсальвы, физическая нагрузка). Гемодинамически значимым считают уве-

личение этого показателя ≥ 50 мм рт. ст. [3].

В.Ю. Каплунова. Пациент К., 45 лет, обследован в клинике госпитальной терапии имени А.А. Остроумова в октябре 2018 г. Старший брат пациента внезапно умер в возрасте 54 лет. ГКМП была диагностирована у другого брата, умершего в возрасте 54 лет, и 29-летней дочери пациента. С 18-летнего возраста у больного выслушивался систолический шум по левому краю грудины при отсутствии клинических проявлений и хорошей переносимости физической нагрузки. В возрасте 27 лет появились одышка, сердцебиение, перебои в работе сердца, головокружение и дурнота, дискомфорт в области сердца при умеренной физической нагрузке. В возрасте 33 лет обнаружена асимметричная ГЛЖ (толщина межжелудочковой перегородки – 20 мм, задней стенки – 12 мм) с признаками обструкции выносящего тракта левого желудочка и градиентом давления в покое 45 мм рт. ст. Диагностирована обструктивная форма ГКМП. С 44-летнего возраста отмечает пароксизмы фибрилляции предсердий с последующим переходом аритмии в постоянную форму. При эхокардиографии было выявлено нарастание гипертрофии межжелудочковой перегородки до 31 мм и увеличение градиента давления до 94 мм рт. ст. в покое. В Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Баку слева выполнена миэктомия доступом из правого желудочка, которая привела к уменьшению степени обструкции выносящего тракта левого желудочка и диастолической дисфункции. При молекулярно-генетическом исследовании у пробанда и его дочери выявлена миссенс мутация в 22 экзоне гена, кодирующего тяжелую цепь β миозина (*MYH7 A870C*).

Представленное наблюдение иллюстрирует типичные проявления и течение ГКМП: асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки, которая была выявлена в молодом возрасте, медленно нарастала и длительное время не сопровождалась клиническими симптомами, в частности застойной сердечной недостаточностью, обструкция выносящего тракта левого желудочка с высоким градиентом давления в его полости, семейный анамнез (диагноз ГКМП и/или случаи внезапной сердечной смерти у близких родственников), мутация гена, кодирующего саркомерный белок, которая была обнаружена как у пробанда, так и его дочери. Лечение ГКМП обычно начинают с β -адреноблокаторов, не обладающих вазодилатирующей активностью, которые уменьшают градиент давления в полости левого желудочка и клинические симптомы. При их неэффективности могут быть использованы дизопирамид или верапамил. При выраженной гипертрофии межжелудочковой перегородки и высоком градиенте давления в левом желудочке может быть выполнена миэктомия, которая более чем в 90% случаев позволяет ликвидировать или значительно уменьшить обструкцию выносящего тракта, улучшить переносимость физической нагрузки и выживаемость [7].

Е.В. Привалова. Дифференциальная диагностика ГКМП с другими заболеваниями, сопровождающимися

ГЛЖ, может представлять трудности, например, при наличии умеренной гипертрофии миокарда, особенно симметричной, не сопровождающейся обструкцией выносящего тракта левого желудочка, и при отсутствии семейного анамнеза. Мутации генов саркомерных белков определяются не у всех пациентов с ГКМП, а у части больных с необъяснимой ГЛЖ молекулярно-генетическое исследование не проводится по экономическим причинам. Следует учитывать, что асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки, характерная для ГКМП, встречается и при других заболеваниях, в том числе вторичной гипертрофии миокарда при артериальной гипертензии. Причиной ГЛЖ могут быть не только перегрузка левого желудочка давлением, но и физические тренировки, хотя в крупном исследовании увеличение толщины стенки левого желудочка более 12 мм было выявлено всего у 1,7% из 947 спортсменов, занимающихся различными видами спорта, а толщина стенки не превышала 16 мм. Более частым эхокардиографическим признаком “сердца спортсмена” была дилатация полости левого желудочка, которая определялась в 38% случаев [8]. Важное значение для диагностики некоторых заболеваний, сопровождающихся ГЛЖ, имеет тщательный анализ клинической картины, позволяющий выявить те или иные экстракардиальные проявления болезни, которые отсутствуют при ГКМП. Проведение биопсии миокарда для подтверждения диагноза ГКМП не требуется, однако гистологическое исследование может быть обоснованным для исключения инфильтративных заболеваний, сопровождающихся утолщением стенки левого желудочка.

Е.А. Каровайкина. Болезнь Фабри – это редкое заболевание, которое характеризуется нарушением обмена гликофосфолипидов вследствие недостаточности или отсутствия лизосомного фермента – α -галактозидазы А [9]. Причиной дефицита этого фермента являются мутации гена *GLA*, расположенного на X-хромосоме, поэтому типичные клинические проявления болезни Фабри наблюдаются чаще и более выражены у гемизиготных мужчин, однако они нередко встречаются и у гетерозиготных женщин. При классическом фенотипе болезни Фабри первые симптомы, в частности нейропатическая боль (эпизоды жгучей боли в кистях и стопах, возникающей при лихорадке, физической нагрузке, стрессе и быстрых изменениях температуры окружающей среды), ангиокератомы (поверхностные ангиомы, локализующиеся на передней брюшной стенке, в частности внутри или вокруг пупка, в паховой области, на ягодицах, верхних конечностях, губах; рис. 2), снижение или отсутствие потоотделения, желудочно-кишечные нарушения, появляются в детском или подростковом возрасте, а в возрасте 20-40 лет развивается поражение внутренних органов, в том числе сердца, почек (протеинурия и прогрессирующее снижение скорости клубочковой фильтрации) и центральной нервной системы (транзиторные ишемические атаки и инсульт). При атипичном “кардиальном” варианте заболевания ГЛЖ развивается в возрасте 40-50 лет и

старше при отсутствии ранних симптомов. Результаты нескольких крупных скрининговых исследований свидетельствуют о том, что патогенные мутации гена *GLA*, ассоциирующиеся с развитием болезни Фабри, могут быть обнаружены у 0,5-1% пациентов с диагнозом ГКМП [10].

А.С. Моисеев. Иллюстрацией ГЛЖ, обусловленной болезнью Фабри, могут служить следующие два наблюдения. Пациент Л., 48 лет, был обследован в клинике им. Е.М. Тареева в октябре 2016 года. С 19 лет выраженная лимфедема нижних конечностей и снижение потоотделения. В возрасте 47 лет появились редкие боли за грудиной, не связанные с физической нагрузкой, а при эхокардиографии выявлено утолщение межжелудочковой перегородки и стенки левого желудочка до 14 мм при отсутствии дилатации камер сердца и нарушений систолической функции. Наблюдался у кардиолога с диагнозом ГКМП. Через 1 год при скрининге обнаружено снижение активности α -галактозидазы А в высушенных пятнах крови, увеличение уровня глоботриазилсинггозина (Lyso-GL3) до 117 нг/мл (в норме <1,8) и мутация в гене *GLA* (с.145C>G), которые позволили установить диагноз болезни Фабри. На ЭКГ отмечались признаки ГЛЖ (рис. 3). При МРТ сердца наблюдались увеличение индекса массы миокарда левого желудочка до 123 г/м² и признаки интрамиокардиального фиброза. Кроме того, имелись симптомы поражения почек – снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации до 62 мл/мин/1,73 м² при отсутствии протеинурии.

Одновременно мы обследовали 67-летнюю мать пациента, у которой за 2 года до госпитализации в клинику также была выявлена необъяснимая ГЛЖ, сопровождавшаяся постоянной формой фибрилляции предсердий, частой желудочковой экстрасистолией и сердечной недостаточностью, в связи с чем принимала β -адреноблокаторы, мочегонные средства, дигоксин, антикоагулянты. При МРТ сердца определялись утолщение межжелудочковой перегородки (19 мм) и задней стенки левого желудочка (12 мм), увеличение индекса



Рис. 2. Ангиокератомы в области пупка у пациента с болезнью Фабри



Рис. 3. ЭКГ признаки гипертрофии миокарда у пациента с болезнью Фабри

массы миокарда левого желудочка до 141 г/м^2 и участки интрамиокардиального фиброза. При МРТ головного мозга выявлены многочисленные очаги в белом веществе, а при осмотре окулистом – воронковидная кератопатия, характерная для болезни Фабри, диагноз которой подтверждался результатами молекулярно-генетического исследования (мутация *c.145C>G*), повышением уровня Lyso-GL3 до 23 нг/мл и снижением активности α -галактозидазы А. Пациент и его мать в течение 1,5 лет получают ферментозаместительную терапию.

Представленные наблюдения демонстрируют важность скрининга в диагностике болезни Фабри у пациентов с необъяснимой ГЛЖ, так как клинически заподозрить правильный диагноз было сложно в связи с отсутствием типичных ранних симптомов – нейропатической боли и ангиокератом. С целью диагностики болезни Фабри у мужчин необходимо определять активность α -галактозидазы А и/или уровень Lyso-GL3 в высушенных пятнах крови. У женщин активность фермента нередко остается нормальной или снижается незначительно, поэтому более информативным считают определение уровня Lyso-GL3. Для подтверждения диагноза проводят молекулярно-генетическое исследование с целью выявления патогенной мутации гена *GLA* (в Российской Федерации все эти исследования выполняются бесплатно).

Н.Р. Носова. При анализе клинической картины обращали на себя внимание позднее развитие ГЛЖ и наличие ее не только у пробанда, но и его матери. Как

указано выше, поражение внутренних органов при болезни Фабри, в отличие от некоторых других наследственных болезней, у мужчин обычно отмечается в возрасте 30-40 лет, а у женщин – в более старшем возрасте. Наследование болезни Фабри сцеплено с X-хромосомой, поэтому у матери пациента обычно наблюдаются те или иные проявления заболевания, хотя фенотип его может отличаться. У пробанда с 18-летнего возраста отмечались снижение потоотделения, которое встречается у большинства мужчин с болезнью Фабри, и лимфедема. По данным регистра Fabry Outcomes Survey ($n=714$), частота лимфедемы при этом заболевании составила 16% у мужчин и 6% у женщин [11]. У матери пробанда была выявлена вихревидная кератопатия (коричнево-золотистые отложения в роговице в виде волнообразных линий, исходящих из одной центральной точки), которая является одним из клинических критериев диагноза болезни Фабри. По нашим данным, частота вихревидной кератопатии у 69 взрослых пациентов с болезнью Фабри составила 65,2%, в том числе 56,4% у мужчин и 76,7% у женщин [12]. В отличие от ГКМП, гипертрофия миокарда как у пробанда, так и его матери была выражена умеренно и не сопровождалась обструкцией выносящего тракта левого желудочка. У взрослых пациентов с болезнью Фабри обычно наблюдается поражение не только сердца, но и почек (альбуминурия/протеинурия, снижение скорости клубочковой фильтрации) и головного мозга (очаговые изменения в белом веществе при МРТ, транзиторные ишемические атаки/инсульт).

Е.А. Каровайкина. При болезни Фабри проводят заместительную терапию рекомбинантными препаратами α -галактозидазы А (агалсидазой альфа в дозе $0,2 \text{ мг/кг}$ или агалсидазой бета в дозе 1 мг/кг), которые вызывают регресс ГЛЖ или по крайней мере замедляют прогрессирование кардиомиопатии. По данным D. Germain и соавт., у пациентов с болезнью Фабри, начавших лечение в более молодом возрасте (18-30 лет), средняя масса миокарда левого желудочка снижалась на $3,6 \text{ г}$ в год, в то время как без лечения у мужчин того же возраста она увеличивалась на $9,5 \text{ г}$ в год ($p<0,0001$) [13].

В.В. Рамеев. Причиной утолщения стенок сердца может быть не только гипертрофия кардиомиоцитов, но и инфильтрация миокарда нерастворимым фибриллярным гликопротеидом – амилоидом. В настоящее время известно около 30 амилоидогенных белков, однако более 95% случаев амилоидоза сердца обусловлены AL-амилоидозом или реже транстретиновым (ATTR) амилоидозом. AL-амилоидоз развивается при отложении моноклональных иммуноглобулинов у больных лимфо-плазматическими дискрязиями, в том числе множественной миеломой. ATTR-амилоид (мутантный и дикого типа) образуется из транстретина, синтезируемого в основном печенью и выполняющего функции транспортного белка тироксина и витамина А. Причиной развития ATTR-амилоидоза дикого типа (старческого) считают возрастное снижение активности ферментных систем гепатоцитов, что приводит к пре-

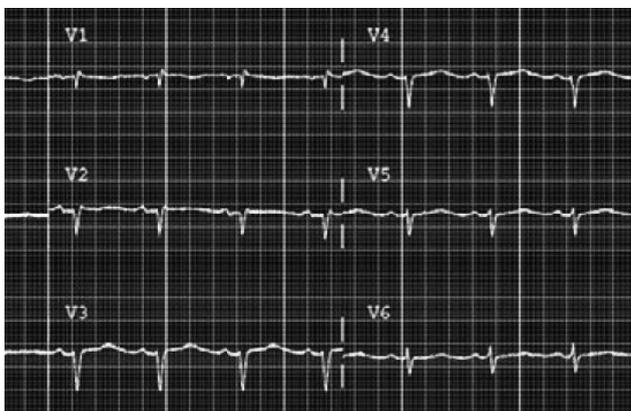


Рис. 4. Низкий вольтаж комплексов QRS в грудных отведениях при амилоидозе сердца

имущественной секреции нестабильных мономерных форм транстиретина, которые легко агрегируют в тканях с образованием амилоида. В основе наследственного ATTR-амилоидоза лежат мутации в гене *TTR*, сопровождающиеся синтезом транстиретина, который не способен образовывать тетрамеры и обладает очень высокой амилоидогенностью.

А.С. Рамеева. Пациентка Б., 50 лет, впервые обследована в клинике им. Е.М. Тареева в январе 2015 года. В течение года беспокоили боли в области сердца и нарастающая сердечная недостаточность. При эхокардиографии выявлено утолщение межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка до 14 мм, нарушение диастолической функции по рестриктивному типу. При коронарографии обнаружен умеренный стеноз правой коронарной артерии (50%). При обследовании в российском кардиологическом научном центре в декабре 2014 года определялись небольшая протеинурия (0,14 г/л), снижение вольтажа зубцов ЭКГ (рис. 4), увеличение толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка до 18 мм, дилатация левого предсердия при отсутствии дилатации левого желудочка и снижения фракции выброса, при МРТ сердца – диффузное неравномерное субэндокардиальное накопление контрастного вещества. Выказано предположение об амилоидозе, диагноз которого был подтвержден при биопсии миокарда. При исследовании крови методом Freelite отмечено резкое увеличение концентрации свободных легких цепей лямбда типа до 1383 мг/л (в норме 5,7-26,3 мг/л), указывавшее на наличие AL-амилоидоза. При трепанобиопсии диагностирована множественная миелома (увеличение числа плазматических клеток до 20%). Пациентке проводилась терапия бортезомибом, мелфаланом и дексаметазоном, на фоне которой нормализовалась концентрация свободных легких цепей лямбда типа и достигнута компенсация сердечной недостаточности.

В.В. Рамеев. Таким образом, у пациентки был диагностирован AL-амилоидоз с поражением сердца в рамках множественной миеломы. Заподозрить амилоидоз сердца позволяли возраст пациентки, быстрое развитие

тяжелой сердечной недостаточности, которая плохо поддавалась симптоматической терапии, эхокардиографические признаки рестриктивного поражения сердца (увеличение левого предсердия при отсутствии дилатации левого желудочка и снижения фракции выброса), симметричное утолщение межжелудочковой перегородки и стенки левого желудочка без обструкции выносящего тракта, снижение вольтажа зубцов комплекса QRS на ЭКГ. Последний признак отличает амилоидоз сердца от ГЛЖ, хотя истинное снижение амплитуды QRS (менее 5 мм в отведениях от конечностей и менее 10 мм в грудных отведениях) наблюдается только у половины больных AL-амилоидозом сердца [14]. Однако даже при отсутствии низкого вольтажа комплексов QRS следует учитывать возможное его несоответствие степени ГЛЖ при эхокардиографии. Важное диагностическое значение имеют результаты МРТ сердца, которая позволяет не только измерить массу миокарда левого желудочка, но и выявить диффузное накопление гадолиния в субэндокарде [15].

В представленном наблюдении диагноз был подтвержден при биопсии миокарда, хотя для гистологического исследования могут быть использованы и другие ткани, более доступные для биопсии, в том числе слизистая оболочка прямой или двенадцатиперстной кишки, подкожно-жировая клетчатка, почка. На наличие AL-амилоидоза указывала моноклональная секреция лямбда-цепей иммуноглобулинов, выявленная с помощью метода Freelite, а также снижение отношения каппа- и лямбда-цепей до 0,01 (для AL-амилоидоза характерна величина этого показателя <0,26 или >1,65). У 7-10% больных AL-амилоидоз развивается в рамках множественной миеломы, для исключения которой всем пациентам следует проводить биопсию костного мозга.

Данный случай демонстрирует возможность “изолированного” поражения сердца при AL-амилоидозе, хотя у большинства пациентов наблюдаются и другие проявления, в том числе протеинурия/нефротический синдром, увеличение печени и селезенки, макроглоссия, периорбитальная пурпура, диарея, невропатия и/или ортостатическая гипотензия. У пациентки имелась небольшая протеинурия, однако она могла быть связана с застоем крови по большому кругу кровообращения.

Современная химиотерапия, включающая в себя ингибитор протеасом бортезомиб, позволяет добиться полного или частичного гематологического ответа у значительной части больных AL-амилоидозом, предупредить отложение амилоида в других органах и прогрессирование сердечной недостаточности.

П.П. Тао. Пациент В., 65 лет, русский, был обследован в клинике им. Е.М. Тареева в декабре 2015 года. В течение трех лет отмечается нарастающее снижение болевой, температурной и тактильной чувствительности в области кистей и стоп по типу “перчаток” и “носков”, а в течение одного года – прогрессирующая застойная сердечная недостаточность. При электромиографии выявлены грубые аксонально-демиелинизирующие

нарушения, наиболее выраженные в малоберцовых нервах, а при эхокардиографии — картина рестриктивного поражения сердца: дилатация левого предсердия, утолщение стенок левого желудочка, зоны гипокинезии в межжелудочковой перегородке, уплотнение эндокарда, нормальная фракция выброса левого желудочка. Уровень мозгового натрийуретического пропептида был повышен в 30 раз по сравнению с верхней границей нормы. При коронарографии обнаружен стеноз передней межжелудочковой ветви (65%) и правой коронарной артерии (75%). Проведены чрескожная коронарная ангиопластика и стентирование правой коронарной артерии, однако после вмешательства сердечная недостаточность сохранялась, появилась ортостатическая артериальная гипотензия. По данным эхокардиографии, толщина межжелудочковой перегородки достигла 22 мм, определялись множественные очаги зернистости в миокарде, фракция выброса левого желудочка снизилась с 57% до 45%. При МРТ сердца с контрастированием гадолинием на фоне выраженного утолщения стенок левого желудочка отмечено циркулярное субэндокардиальное диффузное накопление контрастного вещества в миокарде левого и передней стенки правого желудочков (рис. 5). Проводилась повторная биопсия слизистой оболочки прямой кишки, однако амилоид выявить не удалось. При иммунохимическом исследовании исключена моноклональная секреция легких цепей иммуноглобулинов, характерная для AL-амилоидоза. При молекулярно-генетическом исследовании обнаружена мутация гена *TTR* (*Val30Met*), подтверждающая диагноз наследственного АТТР-амилоидоза. При сцинтиграфии миокарда с $^{99m}\text{TcPYP}$ выявлено накопление радиоизотопного препарата 2 степени, в связи с чем от биопсии миокарда было решено воздержаться. С целью восстановления тетрамерной структуры мутантного транстиретина пациент в течение 2 лет получает тафамидис 20 мг/сут. Переносимость лечения

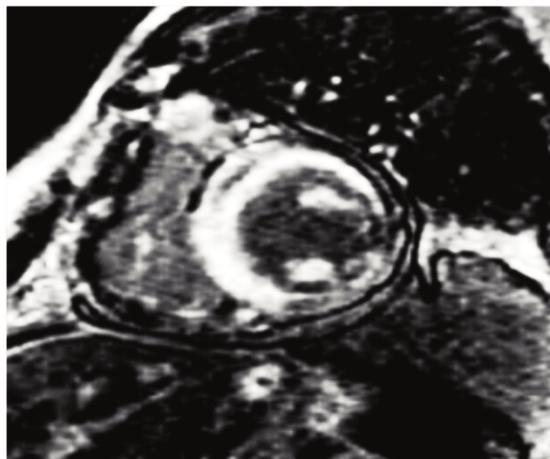


Рис. 5. Симметричное утолщение стенки сердца и накопление гадолиния в субэндокарде при МРТ у пациента с АТТР-амилоидозом

удовлетворительная, существенного прогрессирования амилоидоза не произошло.

В.В. Рамеев. Как и в предыдущем наблюдении, заподозрить амилоидоз у 65-летнего пациента позволяло типичное рестриктивное поражение левого желудочка, характеризующееся развитием тяжелой сердечной недостаточности при отсутствии дилатации и существенного снижения фракции выброса левого желудочка. При эхокардиографии определялись множественные очаги зернистости, которые нередко выявляют у пациентов с амилоидной инфильтрацией миокарда, а при МРТ сердца — диффузное накопление гадолиния в субэндокарде. В пользу системного амилоидоза свидетельствовала и периферическая полиневропатия, которая встречается как при AL-, так и семейном АТТР-амилоидозе и может предшествовать поражению сердца. В большинстве случаев развивается неуклонно прогрессирующая, симметричная дистальная невропатия, начинающаяся с сенсорных расстройств, в первую очередь болевой и температурной чувствительности, с последующим присоединением нарушений вибрационной и позиционной чувствительности и двигательных нарушений. Ранними симптомами невропатии бывают парестезии или мучительные дизестезии. Часто встречается синдром запястного канала, проявляющийся болями и парестезиями в I–III пальцах кисти с постепенной атрофией мышц тенара и обусловленный сдавлением срединного нерва в запястном канале амилоидом, откладывающимся в связках запястья [16].

Учитывая отсутствие моноклональной секреции легких цепей иммуноглобулинов и наличие мутации гена *TTR*, был установлен диагноз наследственного АТТР-амилоидоза [17]. Диагноз амилоидоза должен быть подтвержден при гистологическом исследовании, однако результаты повторной биопсии прямой кишки оказались отрицательными. Тем не менее, наличие АТТР-амилоидоза не вызывало сомнения с учетом типичной клинической картины и результатов молекулярно-генетического исследования. Кроме того, при сцинтиграфии было выявлено накопление $^{99m}\text{TcPYP}$ в миокарде 2 степени (т.е. умеренное накопление, соответствующее таковому в костной ткани). В 2016 году в многоцентровом исследовании было показано, что накопление в миокарде $^{99m}\text{TcPYP}$ 2–3 степени (рис. 6) при отсутствии моноклональной гаммапатии обладает 100% специфичностью в диагностике АТТР-амилоидоза сердца и фактически позволяет отказаться от биопсии миокарда [18]. Более того, сцинтиграфия с $^{99m}\text{TcPYP}$ дает возможность дифференцировать АТТР-амилоидоз от AL-амилоидоза, при котором накопление радиоактивного препарата в миокарде отсутствует или не превышает 1 степени.

С середины 90-х годов XX века для лечения АТТР-амилоидоза применяли трансплантацию печени, позволяющую восстановить синтез нормального транстиретина. В последние годы более перспективной тактикой лечения считают медикаментозную стабилизацию тетрамерной структуры транстиретина и предотвращение образования амилоидогенных мономеров белка.

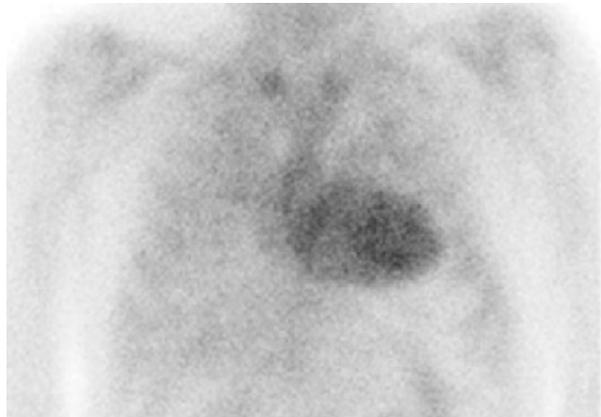


Рис. 6. Накопление $^{99m}\text{TcRUB}$ миокарде 3 степени при ATTR-амилоидозе

Первый такой препарат — тафамидис — уже применяется в Европе и в Российской Федерации.

С.В. Моисеев. Представленные наблюдения иллюстрируют широкий спектр причин ГЛЖ неясной этиологии, которые включают в себя не только истинную гипертрофию миокарда, но и некоторые инфильтративные заболевания, такие как системный амилоидоз, имитирующие ГКМП. Разработать четкий алгоритм дифференциальной диагностики ГКМП достаточно сложно, учитывая вариабельность течения заболеваний, сопровождающихся ГЛЖ. Например, некоторые тяжелые генетические заболевания, такие как болезнь Помпе (гликогеноз II типа, связанный с дефицитом фермента кислой α -глюкозидазы в лизосомах), могут проявиться в возрасте 40-50 лет и старше, в то время как при системных заболеваниях, в том числе болезни Фабри или амилоидозе, экстракардиальные симптомы иногда отсутствуют. Ключевую роль в диагностике наследственных заболеваний, таких как ГКМП, ATTR-амилоидоз, болезни Фабри, Помпе, Данона и др., играют изучение семейного анамнеза и молекулярно-генетическое исследование.

Конфликт интересов: нет.

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2018;36(12):2284-309.
- Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, et al. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015;17:29.
- The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Europ Heart J* 2014;35:2733-79.
- Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю. Гипертрофическая кардиомиопатия. М., 2011.
- Olivetto I, Girolami F, Ackerman MJ, et al. Myofibrillar protein gene mutation screening and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 2008;83:630-8.
- Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю., Фомин А.А. Гипертрофическая кардиомиопатия, особенности течения при длительном наблюдении. *Терапевтический архив* 2008;80(8):18-25. [Belenkov YuN, Privalova EV, Kaplunov VYu, Fomin AA. Hypertrophic cardiomyopathy: the course with prolonged follow-up. *Terapevticheskij arhiv* 2008;80(8):18-25 (In Russ.)].
- Ommen SR, Maron BJ, Olivetto I, et al. Long-term effects of surgical septal

- myectomy survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:470-6.
- Spirito P, Pelliccia A, Proschan MA, et al. Morphology of the "athlete's heart" assessed by echocardiography in 947 elite athletes representing 27 sports. *Am J Cardiol* 1994;74(8):802-6.
 - Мухин Н.А., Моисеев В.С., Моисеев С.В. и др. Диагностика и лечение болезни Фабри. *Клин фармакол тер* 2013;22(2):11-20. [Mukhin NA, Moiseev VS, Moiseev SV, et al. Diagnosis and treatment of Fabry disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2013;22(2):11-20 (In Russ.)].
 - Моисеев С.В. Поражение сердца при болезни Фабри: как заподозрить, диагностировать и лечить? *Клин фармакол тер* 2012;21(3):72-7. [Moiseev SV. Heart involvement in Fabry disease: how to suspect, to diagnose and to treat? *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2012;21(3):72-7 (In Russ.)].
 - Orteu CH, Jansen T, Lidove O, et al. Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey. *Br J Dermatol* 2007;157:331-7.
 - Моисеев С.В., Исмаилова Д.С., Моисеев А.С. и др. Вихревидная кератопатия (*cornea verticillata*) при болезни Фабри. *Терапевтический архив* 2018;12:17-22. [Moiseev SV, Ismailova DM, Moiseev AS, et al. Cornea verticillata in Fabry disease. *Terapevticheskij arhiv* 2018;12:17-22 (In Russ.)].
 - Germain DP, Weidemann F, Abiose A, et al.; on behalf of the Fabry Registry. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase-beta: data from the Fabry Registry. *Genet Med* 2013;15(12):958-65.
 - Donnelly JP, Hanna M. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med* 2017;84(12 Suppl 3):12-26.
 - Patel AR, Kramer CM. Role of cardiac magnetic resonance in the diagnosis and prognosis of nonischemic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10(10 Pt A):1180-93.
 - Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet* 2016;387:2641-54.
 - Рамеев В.В. Современные методы диагностики и лечения транстиретинового наследственного амилоидоза. *Manage pain* 2018;1:20-4. [Rameev VV. Current diagnosis and treatment of transthyretin amyloidosis. *Manage Pain* 2018;1:20-4 (In Russ.)].
 - Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016;133:2404-12.

Unexplained left ventricular hypertrophy

S.V. Moiseev, E.V. Privalova, V.V. Rameev, V.Yu. Kaplunova, E.A. Karovaikina, A.S. Rameeva, A.S. Moiseev, P.P. Tao, N.R. Nosova

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

The authors present case reports and discuss the potential causes of unexplained left ventricular hypertrophy (LVH), including hypertrophic cardiomyopathy (HCM), Fabry disease, AL-amyloidosis and ATTR-amyloidosis. Disease-modifying medications have been approved for the treatment of the last three disorders. Family history and genetic tests are essential for diagnosis of HCM, Fabry disease, hereditary ATTR-amyloidosis and other genetic diseases. In patients with unexplained LVH, extracardial signs and symptoms can be the key to correct diagnosis, e.g. polyneuropathy and nephrotic syndrome in systemic amyloidosis, angiokeratoma and neuropathic pain in Fabry disease, progressive myopathy in Pompe disease, etc. Diagnosis of amyloidosis generally requires histological verification.

Key words. *Left ventricular hypertrophy, hypertrophic cardiomyopathy, Fabry disease, amyloidosis.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: S.V. Moiseev. Tareev Clinic of Internal Diseases. Rossolimo, 11/5, Moscow, 119435, Russia. clin-pharm@mtu-net.ru.

To cite: Moiseev SV, Privalova EV, Rameev VV, et al. Unexplained left ventricular hypertrophy. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2019;28(2):77-83. DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-77-83.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Пневмококковый менингит: современные аспекты диагностики и лечения

А.А. Агаркова¹, М.В. Покровский¹, Л.В. Корокина¹, О.А. Землянский²

¹Кафедра фармакологии и клинической фармакологии НИУ БелГУ,
²Кафедра микробиологии НИУ БелГУ, Белгород

Для корреспонденции:
А.А. Агаркова. НИУ БелГУ, Белгород, 308015, ул. Победы, 85.
lpa.agarkova@yandex.ru.

Бактериальный менингит характеризуется высокими показателями летальности и инвалидизации. *Streptococcus pneumoniae* является одним из самых частых возбудителей гнойного менингита у детей и взрослых. Раннее назначение antimicrobial терапии улучшает результаты лечения бактериального менингита, но эффективность антибиотикотерапии снижается в связи с формированием лекарственной устойчивости микроорганизмов. В качестве адъювантных средств применяют глюкокортикоиды, обладающие противовоспалительными свойствами, хотя пользу их применения признают не все исследователи. В настоящее время активно изучаются новые направления в лечении бактериальных менингитов, такие как нейротропная терапия. В обзоре литературы обсуждаются эпидемиологические аспекты заболевания, методы диагностики бактериального менингита, выбор этиотропной антибактериальной терапии с учетом чувствительности возбудителей и роль существующих и новых вспомогательных методов лечения.

Ключевые слова. Бактериальный менингит, пневмококковый менингит, антибиотикотерапия, нейротропные препараты.

Бактериальный гнойный менингит (БГМ) — это группа заболеваний, характеризующихся развитием воспалительного процесса в мягких мозговых оболочках в ответ на инвазию различных бактериальных агентов и имеющих общие патоморфологические и клинические проявления. БГМ представляет собой острую нейротропную инфекцию, проявляющуюся повышением температуры тела, интоксикацией, симптомами повышения внутричерепного давления (головная боль, рвота) и раздражения мозговых оболочек (менингеальные симптомы). БГМ представляет собой одну из наиболее тяжелых форм инфекционной патологии и отличается высокой леталь-

ностью и развитием грубых остаточных неврологических нарушений в психоэмоциональных и двигательных сферах.

После введения в практику вакцинации от менингококковой, пневмококковой и гемофильной инфекций заболеваемость БГМ несколько снизилась и в настоящее время составляет 2-10 случаев на 100 000 населения [1]. Однако смертность от БГМ существенно не изменилась за последние 20 лет и находится в диапазоне от 15% до 25% в развитых странах и достигает 54-70% в странах с ограниченными ресурсами здравоохранения. У многих выживших пациентов сохраняются серьезные остаточные неврологические и психические расстройства, которые нередко служат причиной инвалидизации (5-40% случаев) [2-6].

Эпидемиология

Данные об эпидемиологии БГМ приведены в табл. 1 и 2 [7]. Среди возбудителей БГМ преобладает *Streptococcus pneumoniae*, который занимает первое место в этиологии у взрослых и второе — у детей. Именно пневмококк вызывает развитие БГМ у людей трудоспособного возраста, поэтому пневмококковый менингит остается тяжелым бременем для здравоохранения. *S. pneumoniae*, устойчивый к пенициллину и цефалоспорином третьего поколения, представляет собой растущую проблему для Европы, хотя чувствительность патогена к антибиотикам варьируется в широких пределах в разных странах. По данным Европейского центра профилактики и контроля заболеваемости, в 2011 г. доля штаммов, устойчивых к пенициллину, в Нидерландах, Англии, Дании и Германии составляла менее 1%, а в Испании, Франции и Румынии — 20-50% [3].

Патогенез

Выделяют первичный и вторичный менингит. Первичный менингит возникает у здо-

Для цитирования:
Агаркова А.А., Покровский М.В., Корокина Л.В., Землянский О.А. Пневмококковый менингит: современные аспекты диагностики и лечения. Клиническая фармакология и терапия. 2019;28(2):84-92
DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-84-92.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ТАБЛИЦА 1. Этиологическая структура БГМ в США

Возбудители	Число случаев на 100 000 населения	Доля от всех случаев менингита, %	Летальность, %
<i>S. agalactiae</i>	0,25	5	-
<i>L. monocytogenes</i>	0,05	8	15-29
<i>S. pneumoniae</i>	0,81	61	19-26
<i>N. meningitidis</i>	0,19	-	3-13
<i>H. influenzae</i>	0,08	7	3-6
Другая грамотрицательная флора	-	-	7-27

ТАБЛИЦА 2. Этиология БГМ по возрастным группам

Возбудители	Дети до 3 мес	Дети и взрослые	Взрослые (>50 лет)
<i>S. agalactiae</i>	+++	-	-
<i>E. coli</i>	++	-	-
<i>L. monocytogenes</i>	+	-	+
<i>S. pneumoniae</i>	-	+++	+++
<i>N. meningitidis</i>	-	++	++
<i>H. influenzae</i>	-	редко	-
Другая грамотрицательная флора	-	-	+

ровых людей, в то время как вторичный менингит развивается при распространении гнойного процесса в организме (отит, синусит, мастоидит) или инфицирования мягких мозговых оболочек в результате открытых травм головного мозга. Входными воротами инфекции при первичном БГМ является эпителий верхних дыхательных путей, поверхность которого, как правило, колонизирована различными микроорганизмами. Менингит часто развивается после перенесенной ОРВИ. В результате гибели бактерий происходит выброс микробных токсинов, которые вызывают "цитокинный взрыв" с последующим формированием системной воспалительной реакции. Повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера и становится возможным попадание микроорганизмов в ЦНС. Бактерии проникают в субарахноидальное пространство и активно размножаются. К тому же в спинномозговой жидкости (СМЖ) практически полностью отсутствуют механизмы противоинфекционной защиты. В табл. 3

ТАБЛИЦА 3. Стадии патогенеза бактериального менингита

Стадии инфекционного процесса	Факторы защиты хозяина	Факторы бактериальной патогенности
Колонизация слизистой оболочки	Торможение выработки секреторного IgA, антител к капсулам бактерий	Фимбрии, полисахаридная капсула, протеазы
Проникновение в кровотоки	Плотные межэпителиальные соединения	Прорыв межэпителиальных соединений с помощью эндоцитоза
Бактериемия	Нейтрофильный фагоцитоз, система комплемента, выработка специфических антител	Полисахаридная капсула
Проникновение через ГЭБ	ГЭБ	Фимбрии, поверхностный протеин OmpA, рецептор PAF (фактора активации тромбоцитов),
Проникновение в субарахноидальное пространство	Воспаление мозговых оболочек/слабая активация системы комплемента, лейкоциты СМЖ	Полисахаридная капсула
Воспаление в субарахноидальном пространстве	Образование воспалительных цитокинов и хемокинов (ИЛ-1, ФНО, фактор активации тромбоцитов), отек мозга, повышение проницаемости ГЭБ	Пептидогликан для грамположительных бактерий, липо-олигосахариды для грамотрицательных бактерий
Повышенная проницаемость ГЭБ	Воспалительные цитокины	Липо-олигосахариды

представлены основные звенья патогенеза БГМ [7,8].

Токсины бактерий активируют выработку противовоспалительных цитокинов эндотелием мозговых капилляров. В ответ на воспалительный процесс происходит прогрессирование внутричерепной гипертензии, нарушается кровоток и метаболизм головного мозга. Для гнойного менингита характерна гиперпродукция и гипорезорбция СМЖ. Возникает гипернатриемия вследствие повышенной секреции антидиуретического гормона. В результате нарушения секреции и резорбции ликвора нарастает внутричерепная гипертензия и развивается отек мозга. В ткани головного мозга происходят гипоксически-ишемические процессы, активируется анаэробный гликолиз, развивается гипогликемия и лактатацидоз. Образование свободных радикалов и продуктов оксида азота, накопление глутамата приводят к апоптозу и гибели нейронов, а паренхиматозное повреждение мозга проявляется разнообразными двигательными, сенсорными и когнитивными нарушениями [9].

Лабораторная и инструментальная диагностика

В настоящее время в Российской Федерации отсутствуют клинические рекомендации по диагностике и лечению БГМ у взрослых, однако в 2013 г. были утверждены Федеральные рекомендации по диагностике и лечению БГМ у детей. Согласно этим рекомендациям больному с подозрением на БГМ необходимо провести следующее обследование: клинический анализ крови, биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, билирубин, АЛТ, АСТ, электролиты, глюкоза, С-реактивный белок), посев и микроскопию крови, исследование крови методом ПЦР на основные возбудители БГМ, клиническое и биохимическое исследование СМЖ, посев и микроскопию СМЖ, исследование СМЖ методом ПЦР, общий анализ мочи, посев мазка из носоглотки на менингококк, коагулограмму, определение уровня прокальцитонина, компьютерную томографию (КТ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга [10].

Лабораторно подтвердить диагноз БГМ можно только на основании исследования СМЖ. Если нет противопоказаний, то для подтверждения диагноза следует выполнить люмбальную пункцию до начала антибактериальной терапии и провести исследование СМЖ (микроскопия с окраской мазков по Граму, посев, определение ДНК или РНК возбудителей методом ПЦР, число лейкоцитов, концентрации белка и глюкозы) [11,12]. Характерным признаком БГМ является нейтрофильный плеоцитоз более 1000 в мкл, хотя в пунктате, полученном в первые часы после появления симптомов, число нейтрофилов может быть менее 1000 в мкл или даже нормальным. В одном исследовании у 5% из 153 пациентов с культурально-подтвержденным пневмококковым менингитом плеоцитоз СМЖ составлял менее 10 в мкл, а у 17% пациентов – менее 100 в мкл [11]. Уровень белка в СМЖ обычно повышен (1-6 г/л). Характерно повышение ликворного давления более 200 мм вод. ст. Установлено, что уровень глюкозы менее 1,9 ммоль/л, белка выше 2,2 г/л и число лейкоцитов более 2000 в мкл являются диагностическими критериями БГМ. В проспективном исследовании наличие хотя бы одного из этих факторов с вероятностью 82-94% указывало на бактериальный менингит [13]. У пациентов с иммунодефицитом и положительными результатами посева плеоцитоз ликвора может быть невысоким. Если исследование ликвора проводится на фоне антибактериальной терапии, то отличить вирусный менингит от бактериального по уровню плеоцитоза бывает невозможно.

Доказано, что тяжесть заболевания не коррелирует с уровнем плеоцитоза. Неблагоприятными прогностическими факторами считают наличие бактериоррагии при низком плеоцитозе, повышение уровня белка более 2 г/л при снижении концентрации глюкозы в ликворе менее 2 ммоль/л (или отношение концентрации глюкозы в СМЖ/крови менее 0,4).

Европейское общество по микробиологии и инфекционным заболеваниям рекомендует определять концентрацию лактата в СМЖ в качестве диагностического экспресс-теста [11]. При концентрации лактата в СМЖ выше 3,5 ммоль/л следует думать о бактериальной природе менингита. Было проведено два мета-анализа с целью изучения роли лактата в СМЖ в дифференциальной диагностике бактериального менингита от других типов менингита. Один мета-анализ включал 25 исследований у 1692 пациентов (взрослые и дети) [14], а другой – 31 исследование у 1885 пациентов (взрослые и дети) [15]. Полученные данные показали, что диагностическая точность определения уровня лактата превышает таковую числа лейкоцитов в СМЖ. У пациентов, получавших антибиотикотерапию перед люмбальной пункцией, концентрация лактата в СМЖ была ниже (49%), чем у больных, не получавших антибактериальные препараты (98%). При наличии других заболеваний ЦНС, например, герпетического энцефалита или судорог, концентрация лактата в ликворе также может быть повышена. В связи с этим у пациентов, получавших

антибактериальную терапию и/или страдающих другими заболеваниями ЦНС, определение уровня лактата для дифференциальной диагностики нецелесообразно [14-16].

Исследование СМЖ с помощью ПЦР является наиболее быстрым и специфичным методом определения этиологии БГМ. Специфичность ПЦР для всех микроорганизмов составляет 95-100%. Это исследование имеет особое значение у пациентов, получавших антибактериальную терапию до люмбальной пункции, поскольку посев СМЖ в таких случаях часто отрицательный. Недостатками ПЦР по сравнению с культуральным методом исследования СМЖ является невозможность определения чувствительности микробов к антибиотикам и подтипов возбудителя [17].

Дополнительными, но не обязательными методами диагностики БГМ, которые позволяют в некоторых случаях ускорить уточнение диагноза, являются латекс-агглютинация и иммунохроматографическое исследование. Исследование СМЖ с помощью латексной агглютинации позволяет получить результат в течение 15 минут и особенно полезно при отрицательных результатах окраски по Граму, если люмбальная пункция была выполнена после введения антибиотиков. Чувствительность данного исследования при пневмококковом менингите составляет 59-100% [18]. Однако, в ретроспективном исследовании у 28 пациентов с гнойным менингитом и отрицательным посевом СМЖ чувствительность латекс-агглютинации составила всего 7% [19]. В третьем исследовании результаты латекс-агглютинации были положительными только в 7 из 478 протестированных образцов СМЖ [18]. Соответственно, данный тест не может быть использован для исключения БГМ [20]. По данным исследования у 450 пациентов, чувствительность и специфичность иммунохроматографического исследования для определения антигенов *S. pneumoniae* в СМЖ достигали 100% [21]. Доказано, что иммунохроматографическое исследование СМЖ превосходит латекс-агглютинацию по диагностической точности [11].

Российские и зарубежные ученые рекомендуют определять пациентам с БГМ уровни С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина. Данные показатели являются маркерами любого бактериального воспалительного процесса в организме и, как правило, повышены при БГМ. Уровни СРБ и прокальцитонина могут помочь в дифференциальной диагностике вирусного и бактериального менингита, хотя их повышение не является специфичным признаком БГМ.

Посев крови входит в перечень обязательных исследований при диагностике БГМ. Он помогает установить этиологическую природу заболевания, особенно при отрицательном результате посева СМЖ или невозможности провести люмбальную пункцию. При пневмококковом менингите положительную культуру крови удается выделить в 75% случаев. Антибиотикотерапия снижает диагностическую точность исследования на 20% [11].

При подозрении на БГМ всем пациентам рекомендована офтальмоскопия с оценкой состояния глазного дна.

КТ/МРТ при БГМ проводят для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями ЦНС, при наличии очаговой симптоматики, для оценки состояния мозгового кровотока, церебральных структур, своевременного выявления интракраниальных осложнений. Проведение этих исследований возможно только при стабильной гемодинамике. На ранних сроках заболевания патологические изменения иногда отсутствуют, однако они могут появиться позднее.

С целью раннего выявления сенсоневральной тугоухости пациентам с БГМ, особенно пневмококковой этиологии, рекомендовано исследование акустических стволовых вызванных потенциалов.

Новые методы диагностики бактериального менингита

В последнее десятилетие активно изучаются новые биохимические маркеры повреждения головного мозга, такие как нейрон-специфическая енолаза (NSE), белок S100B, глиофибрилярный кислый протеин (GFAP), основной белок миелина (MBP), нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) и другие. В качестве диагностических маркеров при БГМ наиболее изученными являются NSE и белок S100B.

У пациентов с бактериальным менингитом и менингоэнцефалитом повышены сывороточные концентрации NSE и S100B, отражающие нейрональную деструкцию и глиальное повреждение, соответственно [22,23]. Повышение концентрации этих маркеров было также выявлено в экспериментальном исследовании у кроликов в течение 12 ч после развития пневмококкового менингита. Концентрация S100B достигала пика через 20 ч после заражения и оставалась высокой на протяжении всего эксперимента [22]. При БГМ у детей концентрация S100B коррелировала с тяжестью течения менингита и была независимым предиктором неблагоприятного исхода [24,25].

В когортном исследовании у 21 взрослого пациента с острым бактериальным менингитом (у 86% из них был диагностирован пневмококковый менингит) было показано, что концентрация NSE в большей степени отражает воспалительные изменения в головном мозге, чем S100B, однако белок S100B был более точным маркером степени некроза головного мозга. Сохранение высокой концентрации S100B и NSE в сыворотке свидетельствует о продолжающихся процессах повреждения головного мозга [23,26]. Требуются дальнейшие исследования перечисленных маркеров повреждения головного мозга при БГМ с целью подтверждения возможности их применения в клинической практике.

Лечение

Лечение БГМ необходимо проводить только в условиях стационара. Основные цели лечения — подавление инфекции и предотвращение дальнейшего распростра-

нения патологического процесса и развития осложнений.

Антибактериальная терапия. Если у пациентов с предполагаемым БГМ люмбальная пункция задерживается, например, при наличии противопоказаний или вследствие КТ, эмпирическую антибактериальную терапию следует начинать немедленно (в течение 1 ч) на основании предварительного диагноза, даже если окончательный диагноз еще не установлен. Поздняя антибиотикотерапия при БГМ ассоциируется с увеличением риска развития неблагоприятного исхода. Путь введения антибактериальных препаратов только парентеральный. В 75-90% случаев антимикробную терапию приходится назначать эмпирически.

Как указано выше, в Российской Федерации отсутствуют клинические рекомендации по диагностике и лечению БГМ у взрослых. В 2014 г. утверждены клинические рекомендации по оказанию скорой медицинской помощи при менингите, согласно которым стартовую антибиотикотерапию предлагается начинать с цефалоспоринов третьего поколения (табл. 4) [27]. В соответствии с рекомендациями Европейского общества по микробиологии и инфекционным заболеваниям 2016 г. выбор эмпирической антибактериальной терапии зависит от возраста пациента и чувствительности пневмококка к пенициллину и цефалоспорином третьего поколения в данном регионе (табл. 5) [11,28].

Пневмококки на территории Российской Федерации в основном сохраняют чувствительность к пенициллину (90-95%) и амоксициллину (99-100%), что позволяет шире использовать эти препараты. Но за период с 1999 по 2005 г. доля штаммов пневмококка со сниженной чувствительностью к пенициллинам повысилась с 11,5% до 18,2% в Южном округе, с 8,6% до 10,0% — в Центральном, с 7,1% до 22,3% — в Уральском, с 4,5% до 14,0% — в Москве [29]. Поэтому препаратами выбора для эмпирической антибактериальной терапии у взрослых пациентов с БГМ на догоспитальном этапе и в условиях стационара считают цефалоспорины третьего поколения, в том числе цефотаксим или цефтриаксон.

Золотым стандартом лечения БГМ является этиотропная антибактериальная терапия, которая возможна после получения результатов микробиологического

ТАБЛИЦА 4. Препараты выбора и альтернативные препараты для стартовой антибактериальной терапии гнойных менингитов при неустановленном возбудителе

Препараты выбора, суточная доза, кратность приема	Альтернативные препараты, суточная доза, кратность приема
Цефалоспорины IV поколения	Пенициллины
цефметазол 1–2 г 2 р/сут	ампициллин 8–12 г 4 р/сут
цефпиром 2 г 2 р/сут	бензилпенициллин 20–30 млн ЕД 6–8 р/сут
цефокситим 3 г 4 р/сут	оксациллин 12–16 г 4 р/сут
Цефалоспорины III поколения	Аминогликозиды
цефотаксим 8–12 г 4 р/сут	гентамицин 12–16 г 4 р/сут
цефтриаксон 2–4 г 1–2 р/сут	амикацин 15 мг/кг; в/в в 200 мл изотонического раствора
цефтазидим 6 г 3 р/сут	натрия хлорида со скоростью
цефуросксим 6 г 3 р/сут	60 кап/мин 3 р/сут
Карбапенемы	
меропенем 6 г 3 р/сут	

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ТАБЛИЦА 5. Эмпирическая антибактериальная терапия БГМ в условиях стационара в зависимости от предполагаемой чувствительности пневмококка к пенициллину

Группы пациентов	<i>S. pneumoniae</i> с низкой чувствительностью к пенициллину	<i>S. pneumoniae</i> , чувствительный к пенициллину	Дозы для внутривенного введения
До 1 мес	Амоксициллин/ампициллин/пенициллин + цефотаксим или амоксициллин/ампициллин + аминогликозиды	-	<i>Возраст менее 1 нед:</i> цефотаксим 50 мг/кг каждые 8 ч; ампициллин/амоксициллин 50 мг/кг каждые 8 ч; гентамицин 2,5 мг/кг каждые 12 ч. <i>Возраст 1-4 нед:</i> ампициллин 50 мг/кг каждые 6 ч; цефотаксим 50 мг/кг каждые 6-8 ч; гентамицин 2,5 мг/кг каждые 8 ч; тобрамицин 2,5 мг/кг каждые 8 ч; амикацин 10 мг/кг каждые 8 ч.
1 мес – 18 лет	Цефотаксим или цефтриаксон + ванкомицин или рифампицин	Цефотаксим или цефтриаксон	Ванкомицин 10-15 мг/кг каждые 6 ч до достижения концентрации в крови 15-20 мг/мл; гентамицин 10 мг/кг каждые 12 ч до 600 мг/сут; цефотаксим 75 мг/кг каждые 6-8 ч; цефтриаксон 50 мг/кг каждые 12 ч (макс. 2 г каждые 12 ч).
18-50 лет	Цефотаксим или цефтриаксон + ванкомицин или рифампицин	Цефотаксим или цефтриаксон	Цефтриаксон 2 г каждые 12 ч или 4 г/сут; цефотаксим 2 г каждые 4-6 ч; ванкомицин 10-20 мг/кг каждые 8-12 ч до достижения концентрации 15-20 мг/мл; рифампицин 300 мг каждые 12 ч.
Старше 50 лет или 18-50 лет с риском развития БГМ, вызванного <i>L. monocytogenes</i>	Цефотаксим или цефтриаксон + ванкомицин или рифампицин + амоксициллин/ампициллин/пенициллин G	Цефотаксим или цефтриаксон + амоксициллин/ампициллин/пенициллин G	Цефтриаксон 2 г каждые 12 ч или 4 г/сут; цефотаксим 2 г каждые 4-6 ч; ванкомицин 10-20 мг/кг каждые 8-12 ч до достижения концентрации 15-20 мг/мл; рифампицин 300 мг каждые 12 ч; ампициллин или амоксициллин 2 г каждые 4 ч.

исследования или ПЦР (в среднем через 24-72 ч). Европейское общество по микробиологии и инфекционным заболеваниям рекомендует выбрать антимикробный препарат для стартовой этиотропной терапии в зависимости от чувствительности выделенного штамма пневмококка (табл. 6) [10].

Относительно лечения БГМ, вызванного резистентным к цефалоспорином третьего поколения штаммом пневмококка, российские и европейские рекомендации совпадают. В данном случае следует добавлять к цефалоспорином третьего поколения ванкомицин или рифампицин. Также согласно европейским рекомендациям можно использовать комбинацию ванкомицина и рифампицина. В клинических исследованиях польза присоединения ванкомицина или рифампицина к цефалоспорином третьего поколения при БГМ, вызванным устойчивым к последним штаммом пневмококка, не изучалась, однако в опытах на животных комбинированная терапия цефтриаксоном с ванкомицином или рифампицином вызывала санацию СМЖ в течение 24 ч чаще, чем монотерапия цефтриаксоном [30]. В другом исследовании сочетание цефтриаксона с рифампицином или рифампицина с ванкомицином имело пре-

имущество перед комбинацией ванкомицина с цефтриаксоном [31]. Результаты исследований на животных обосновывают применение цефалоспоринов третьего поколения с ванкомицином или рифампицином при пневмококковом менингите [31].

Цефепим относится к цефалоспорином четвертого поколения и обладает более высокой устойчивостью к бета-лактамазам, чем цефалоспорины третьего поколения. Результаты экспериментальных и некоторых клинических исследований показали более высокую активность цефепима в СМЖ при менингите, вызванном пенициллиноустойчивым штаммом *S. pneumoniae*, по сравнению с цефтриаксоном. Цефепим рекомендуется в качестве альтернативной терапии при пневмококковом менингите [11,32].

Среди β-лактамов самым широким спектром активности в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий *in vitro* обладают карбапенемы. Меропенем проникает через гематоэнцефалический барьер лучше, чем имипенем и дорипенем [33]. В 4 контролируемых исследованиях у 448 детей и 58 взрослых с пневмококковым менингитом меропенем по эффективности и безопасности был сопоставим с цефо-

ТАБЛИЦА 6. Лечение внебольничного пневмококкового бактериального менингита (длительность терапии 10-14 дней)

Микроорганизм	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Чувствительный к пенициллину (МПК<0,1 мкг/мл)	Пенициллин или амоксициллин/ампициллин	Цефтриаксон, цефотаксим, хлорамфеникол
Резистентный к пенициллину (МПК>0,1 мкг/мл), чувствительный к цефалоспорином III поколения (МПК<2 мкг/мл)	Цефтриаксон или цефотаксим	Цефепим, меропенем, моксифлоксацин
Резистентный к цефалоспорином III поколения (МПК≥2 мкг/мл)	Ванкомицин + рифампицин или ванкомицин + цефтриаксон или цефотаксим или рифампицин + цефтриаксон или цефотаксим	Ванкомицин + моксифлоксацин, линезолид

таксимом и цефтриаксоном [34]. Данный антибиотик является препаратом второй линии при лечении пневмококкового менингита. Рекомендуемая продолжительность лечения составляет 10-14 дней [11,32,35].

Критериями эффективности антибактериального лечения являются нормализация температуры тела, улучшение состояния пациента (отсутствие жалоб, менингеальных симптомов), отсутствие плеоцитоза СМЖ. Если состояние пациента не улучшается в течение 48-72 ч от начала терапии, проводят повторную люмбальную пункцию с целью коррекции лечения. Согласно рекомендациям Европейского общества по микробиологии и инфекционным заболеваниям при отчетливой положительной динамике повторную люмбальную пункцию после завершения антибактериальной терапии проводить необязательно.

Массивная воспалительная реакция при развитии пневмококкового менингита играет ключевую роль в развитии повреждения головного мозга и последующих неблагоприятных исходов [36]. Выраженность воспалительной реакции определяется степенью бактериального лизиса. Чем больше выброс продуктов клеточного распада, тем массивнее область повреждения нейронов. Эти наблюдения способствовали изучению эффективности небактериолитических антимикробных препаратов, в том числе даптомицина, рифампицина и моксифлоксацина, в лечении БГМ [37].

Фторхинолоны, такие как гатифлоксацин и моксифлоксацин, хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и обладают высокой активностью в отношении грамположительных бактерий. Некоторые исследователи рекомендуют моксифлоксацин в качестве альтернативы цефалоспорином третьего поколения и ванкомицину при лечении менингита, вызванного штаммами пневмококка, устойчивыми к пенициллину и цефалоспорином третьего поколения. Другие эксперты не рекомендуют монотерапию этим антибиотиком и предлагают сочетать его с другим антибактериальным препаратом, например, ванкомицином или цефалоспорином третьего поколения, учитывая отсутствие клинических исследований, подтверждающих эффективность монотерапии моксифлоксацином [3]. Согласно рекомендациям Европейского общества по микробиологии и инфекционным заболеваниям 2016 г. моксифлоксацин является альтернативным препаратом при лечении пневмококкового менингита [11].

Даптомицин — это липопептидный антибиотик, эффективность которого в лечении пневмококкового менингита, установлена в исследованиях у животных. Лечение даптомицином по сравнению с монотерапией цефтриаксоном приводило к снижению уровня воспалительных цитокинов и уменьшению степени повреждения коры головного мозга и нейронов [38].

Рифампин ингибирует синтез белка в бактериальной клетке и уменьшает образование продуктов распада клеточной стенки пневмококка *in vitro*. Исследования на кроликах показали, что кратковременное применение рифампина перед цефтриаксоном уменьшало

выброс продуктов распада клеточной стенки пневмококка, воспаление и повреждение нейронов по сравнению с таковым при лечении одним цефтриаксоном [39]. Результаты ретроспективного когортного исследования, проводившегося во Франции (2004-2008 г.) у 175 взрослых пациентов с БГМ, свидетельствуют о пользе комбинации рифампина с цефалоспорином третьего поколения при лечении БГМ. По мнению авторов, данная комбинация может быть использована у пациентов с пневмококковым БГМ [40].

Моксифлоксацин уже включен в официальные клинические рекомендации Европейского общества по микробиологии и инфекционным заболеваниям 2016 г., в то время как эффективность даптомицина и рифампина нуждается в дополнительном изучении.

Адювантная глюкокортикостероидная терапия. В экспериментальных исследованиях на животных вероятность неблагоприятного исхода при БГМ зависела от выраженности воспаления в субарахноидальном пространстве [41,42], поэтому взрослым пациентам перед первой дозой антибиотика рекомендуют вводить дексаметазон. Препарат уменьшает воспалительную реакцию в субарахноидальном пространстве и, следовательно, ограничивает повреждение клеток. У взрослых пациентов с БГМ применение дексаметазона улучшало выживаемость в острую фазу заболевания и в более поздние сроки (рис. 1) [43]. Проведено 25 рандомизированных контролируемых клинических исследований, в которых дексаметазон сравнивали с плацебо у 4121 пациента (2511 детей и 1517 взрослых) с бактериальным менингитом. При введении глюкокортикостероидов было выявлено статистически значимое снижение риска снижения слуха (относительный риск 0,74, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,63-0,87) и развития неврологических осложнений (0,83, 95% ДИ 0,69-1,00), однако летальность в целом не изменилась. Снижение летальности при применении глюкокортикостероидов наблюдалось у пациентов с БГМ пневмококковой, но не другой этиологии [44]. Польза адьювантной глюкокортикостероидной терапии при неонатальном менингите изучалась только в одном клиническом исследовании, в котором дексаметазон оказывал поло-

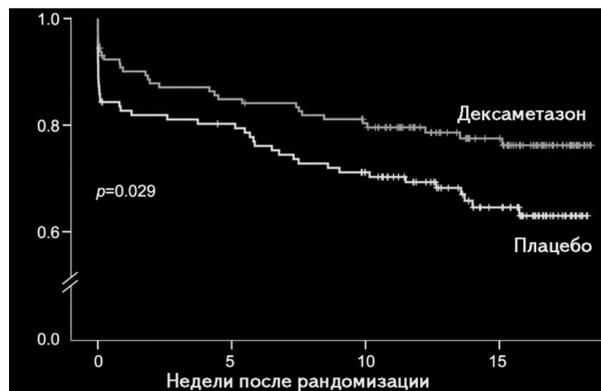


Рис. 1. Выживаемость больных БГМ в группах дексаметазона и плацебо

жительное влияние на течение заболевания. Однако исследование было небольшим, а группы сравнения были несбалансированными по возрасту и этиологии [45].

Лечение дексаметазоном рекомендуется у взрослых (10 мг каждые 6 ч в течение 4 дней) и детей (0,15 мг/кг каждые 6 ч в течение 4 дней) с острым БГМ. Если внутривенная антибактериальная терапия уже начата, то дексаметазон можно назначить в течение 4 ч после введения первой дозы антибиотика. Важное значение имеет введение первой и последующих доз препарата не менее чем за 20-30 мин до антибиотика [11,46].

Следует учитывать, что терапия глюкокортикостероидами способствует уменьшению выраженности воспалительных изменений в оболочках мозга и снижению проницаемости гематоэнцефалического барьера для антибактериальных препаратов, что приводит к снижению их концентрации в субарахноидальном пространстве. Данный факт имеет особое значение при лечении ванкомицином у пациентов с пневмококковым менингитом. Длительное применение глюкокортикостероидов у больных с БГМ приводит к иммуносупрессии и повышению риска развития вторичных бактериальных инфекций и активации вирусных инфекций [46].

Симптоматическая терапия. Ниже рассматриваются другие вспомогательные методы лечения, назначение которых зависит от клинических проявлений.

Осмотическая терапия. Осмотические диуретики традиционно применяют для уменьшения внутричерепного давления. Наиболее изученным препаратом у больных бактериальным менингитом является глицерол, эффективность которого при БГМ изучалась в 4 рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях. Мета-анализ этих исследований не подтвердил эффективность глицерола у пациентов с БГМ [47]. Эффективность других осмотических диуретиков, таких как маннитол и гипертонический раствор, у пациентов с БГМ в клинических исследованиях не изучалась [11,48]. Тем не менее, в российских рекомендациях по лечению БГМ у детей указана возможность применения маннитола в дозе 0,25-0,5 мг/кг для уменьшения внутричерепного давления.

Гипотермия. Данный метод изучался в качестве способа нейропротекции при травмах головного мозга и посттравматической гипоксии. При изучении эффективности гипотермии в лечении БГМ было выявлено увеличение смертности в основной группе [49], поэтому применение этого метода не рекомендуется.

Противоэпилептическая терапия. При развитии судорог согласно клиническим рекомендациям по лечению БГМ у детей предлагается назначать диазепам 0,1-0,15 мг/кг либо мидазолам 0,1-0,3 мг/кг, при эпилептическом статусе — препараты вальпроевой кислоты для внутривенного введения в дозе 6-10 мг/кг за 5 мин с последующим введением 1 мг/кг/мин. При некупирующихся судорогах больного следует перевести на искусственную вентиляцию легких с последующим введением 20% раствора натрия оксибутирата в дозе 50-

150 мг/кг или 1% раствора тиопентала натрия в дозе 5-10 мг/кг/ч. Следует помнить, что совместное назначение препаратов вальпроевой кислоты и меропенема приводит к резкому снижению концентрации вальпроатов в крови. В клинических исследованиях различные противоэпилептические препараты у пациентов с БГМ не изучались.

Иммунотерапия. При развитии бактериального менингита в организме человека запускается целый каскад иммунновоспалительных реакций. У пациентов с сепсисом происходит выброс противовоспалительных цитокинов. Это приводит к развитию иммуносупрессии и способствует развитию вторичных инфекций, которые сопровождаются увеличением смертности [50,51]. Некоторые исследования показали быстрое снижение цитолиза в СМЖ у пациентов с БГМ при лечении иммуноглобулинами. Однако клиническая эффективность внутривенных иммуноглобулинов в качестве адьювантной терапии при БГМ не была подтверждена в клинических исследованиях [11]. В российских клинических рекомендациях по лечению БГМ у детей 2013 г. указано, что внутривенные иммуноглобулины могут быть использованы при развитии сепсиса. Возможно введение внутривенных иммуноглобулинов, обогащенных IgM (например, пентаглобина в дозе 5 мл/кг/сут). Польза иммунотерапии при лечении БГМ нуждается в изучении в дальнейших клинических исследованиях.

Антикоагулянты. Было выдвинуто предположение об эффективности применения гепарина как препарата для адьювантной терапии при БГМ. Однако при проведении клинических исследований отмечались высокая частота развития кровотечений и высокая летальность. Поэтому гепарин в качестве препарата адьювантной терапии при БГМ не рекомендуется [11].

Нейропротективная терапия. Неврологические осложнения — основная причина смерти у молодых пациентов с БГМ. У пожилых пациентов основной причиной смерти является декомпенсация сопутствующей патологии. У 50% выживших развиваются резидуальные неврологические нарушения, в том числе когнитивные [3,52,53]. Некоторые исследования показывают, что окислительный стресс может быть связан с когнитивными нарушениями при пневмококковом менингите [54,55]. Эффективная нейропротективная терапия может улучшить исход БГМ.

Согласно клиническим рекомендациям по лечению БГМ у детей в острый период рекомендуют использовать цитофлавин в дозе 0,6 мл/кг/сут у детей и 10 мл/сут у взрослых в течение 3-5 дней. Препарат обладает антигипоксическим и антиоксидантным эффектами. Возможно назначение энергокорректоров, донаторов АТФ (левокарнитин в дозе 50-70 мг/кг/сут).

Также в клинической практике используются ноотропные препараты, агонисты ГАМК-рецепторов, обладающие нейропротективным, нейрометаболическим, нейротрофическим, седативным и противосудорожным действием. Однако в клинических исследованиях эти препараты при БГМ не изучались.

При бактериальной инфекции в больших количествах образуются промежуточные формы активных форм кислорода и азота. Антиоксиданты ослабляют степень неврологического повреждения при БГМ и являются перспективной стратегией в лечении заболевания [54]. В экспериментальном исследовании антиоксидант N-ацетилцистеин способствовал уменьшению воспалительной реакции в головном мозге, степени окислительного повреждения корковых нейронов, отека головного мозга, снижал вероятность потери слуха у животных с пневмококковым менингитом [57]. Одновременная продукция кислорода- и азотсодержащих свободных радикалов способствует образованию токсичного метаболита пероксинитрита, который цитотоксичен, вызывает перекисное окисление липидов и индуцирует поломки нитей ДНК. Повреждение ДНК активирует поли(АДФ-рибоза) полимеразу (PARP) и запускает энергозатратный процесс, сопровождающийся потреблением огромного количества клеточной энергии и ресурсов и приводящий к гибели клетки. Ингибиторы пероксинитрита и PARP могут быть эффективными в лечении БГМ [58-60].

Каспазы представляют собой семейство протеаз, активно участвующих в процессах воспаления и апоптоза. Подавление процессов апоптоза при блокаде каспазы-1 теоретически может оказать благоприятное влияние на течение менингита. В перспективе эффективность лечения БГМ можно повысить путем фармакологического вмешательства в воспалительный каскад на нескольких уровнях [56,61,62]. В экспериментальном исследовании было показано, что эритропоэтин уменьшает выраженность остаточных когнитивных расстройств у пациентов с пневмококковым менингитом [63]. Изучение и поиск новых нейропротективных препаратов представляет собой перспективную и многообещающую область для экспериментальных и клинических исследований.

Заключение

Несмотря на возможность вакцинации от пневмококковой, менигококковой и гемофильной инфекций и наличие высокоэффективных антибиотиков, заболеваемость и смертность от бактериальных менингитов остаются неприемлемо высокими. В настоящее время большинство эпизодов бактериального менингита у взрослых и детей обусловлены *S. pneumoniae*. Эффективные стратегии лечения больных пневмококковым менингитом включают в себя антибактериальную терапию, которую назначают немедленно, и применение глюкокортикостероидов с целью уменьшения выраженности воспалительной реакции в субарахноидальном пространстве. Лечение бактериального менингита следует начинать с антибиотиков широкого спектра действия. В последующем антимикробная терапия может быть скорректирована после выделения возбудителя из ликвора. Во всем мире растет лекарственная устойчивость микроорганизмов к антибактериальным препаратам, поэтому эмпирическую антибактериальную

терапию следует выбирать с учетом чувствительности бактерий к антибиотикам в данном регионе.

В Российской Федерации отсутствуют клинические рекомендации по лечению БГМ у взрослых, в то время как клинические рекомендации по лечению и диагностике БГМ у детей, опубликованные в 2013 г., нуждаются в обновлении. Мнения российских и зарубежных ученых в отношении препаратов выбора для эмпирической антибактериальной терапии совпадают. Как у детей, так и взрослых лечение следует начинать с цефалоспоринов третьего поколения, которые обладают высокой активностью в отношении *S. pneumoniae*. Этиотропная терапия пневмококкового менингита более подробно представлена в рекомендациях Европейского общества по микробиологии и инфекционным заболеваниям. В данные рекомендации включены линезолид и моксифлоксацин, которые пока не входят в российские клинические рекомендации. Среди препаратов адъювантной терапии доказанной эффективностью, подтвержденной клиническими исследованиями, обладает дексаметазон, применяемый с противовоспалительной целью. Назначение антикоагулянтов и проведение гипотермии пациентам с бактериальным менингитом Европейское общество по микробиологии и инфекционным болезням не рекомендует. Другие методы адъювантной терапии (осмотические диуретики, противосудорожные препараты, внутривенные иммуноглобулины) широко используются в клинической практике во всем мире, хотя их эффективность при БГМ в масштабных клинических исследованиях не изучалась. Адъювантная нейропротективная терапия может улучшить исходы бактериального менингита и представляется перспективным методом лечения.

Конфликт интересов: нет.

- McIntyre PB, O'Brien KL, Greenwood B, van de Beek D. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. *Lancet* 2012;380:1703-11.
- Buši KM, Bleck TP. Bacterial infections of the central nervous system. *Curr Infect Dis Rep* 2013;15(6):612-30.
- van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, et al. Advances in treatment of bacterial meningitis. *Lancet* 2012;380:1693-702.
- Wall EC, Cartwright K, Scarborough M, et al. High mortality amongst adolescents and adults with bacterial meningitis in Sub-Saharan Africa: an analysis of 715 cases from Malawi. *PLoS ONE* 2013;8(7).
- Erdem H, Elaldi N, Oztoprak N, et al. Mortality indicators in pneumococcal meningitis: therapeutic implications. *Int J Infect Dis* 2014;19:13-9.
- Miranda J, Tunkel AR. Strategies and new developments in the management of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 2009;23:925-43.
- Putz K, Hayani K, Zar FA. Meningitis. *Primary Care. Clinics in Office Practice* 2013;40(3):707-26.
- Heckenberg SG, Brouwer MC, van der Ende A, et al. Hearing loss in adults surviving pneumococcal meningitis is associated with otitis and pneumococcal serotype. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:849-55.
- Barichello T, Fagundes GD, Generoso JS, et al. Brain-blood barrier breakdown and pro-inflammatory mediators in neonate rats submitted meningitis by *Streptococcus pneumoniae*. *Brain Res* 2012;1471:162-8.
- Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Иванова М.В. Федеральные рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению бактериальных гнойных менингитов у детей. 2013 г.
- Van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:S37-62.
- Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR, et al. Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. *Lancet* 2012;380:1684-92.
- Heckenberg SG, Brouwer MC, van der Ende A, et al. Adjunctive dexamethasone in adults with meningococcal meningitis. *Neurology* 2012;79:1563-9.
- Huy NT, Thao NT, Diep DT, et al. Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis. *Crit Care* 2010;14:R240.
- Sakushima K, Hayashino Y, Kawaguchi T, et al. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic menin-

- gitis: a meta-analysis. *J Infect* 2011;62:255–62.
16. Brouwer MC, van de Beek D. Management of bacterial central nervous system infections. *Handb Clin Neurol* 2017;140:349–64.
 17. Boving MK, Pedersen LN, Moller JK. Eight-plex PCR and liquid-array detection of bacterial and viral pathogens in cerebrospinal fluid from patients with suspected meningitis. *J Clin Microbiol* 2009;47:908–13.
 18. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:467–92.
 19. Tarafdar K, Rao S, Recco RA, et al. Lack of sensitivity of the latex agglutination test to detect bacterial antigen in the cerebrospinal fluid of patients with culture-negative meningitis. *Clin Infect Dis* 2001;33:406–8.
 20. Mount HR, Boyle SD. Aseptic and bacterial meningitis: evaluation, treatment, and prevention. *Am Fam Physician* 2017;96(5):314–22.
 21. Saha SK, Darmstadt GL, Yamanaka N, et al. Rapid diagnosis of pneumococcal meningitis: implications for treatment and measuring disease burden. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:1093–8.
 22. Schmidt H, Gerber J, Stuertz K, et al. S100B in the cerebrospinal fluid – a marker for glial damage in the rabbit model of pneumococcal meningitis. *Neuroscience Letters* 2010;475(2):104–7.
 23. Bartek J, Thelin EP, Ghatan, PH, et al. Neuron-specific enolase is correlated to compromised cerebral metabolism in patients suffering from acute bacterial meningitis. *PLOS One* 2016;11(3).
 24. Peng QL, Tao SH, Zhou XZ, Peng, et al. Elevated levels of cerebrospinal fluid S100B are associated with brain injury and unfavorable outcomes in children with central nervous system infections. *Intern J Neurosc* 2016;127(1):1–9.
 25. Hamed SA, Hamed EA, Zakary MM. Oxidative stress and S-100B protein in children with bacterial meningitis. *BMC Neurology* 2009;9(1).
 26. Jung K, Goerdt C, Lange P, et al. The Use of S100B and Tau protein concentrations in the cerebrospinal fluid for the differential diagnosis of bacterial meningitis: A retrospective analysis. *Europ Neurol* 2011;66(3):128–32.
 27. Баранович Е.Р. Клинические рекомендации (протоколы) по оказанию скорой медицинской помощи при менингите. 2014 г.
 28. Molyneux E, Nizami SQ, Saha S, et al. 5 versus 10 days of treatment with ceftriaxone for bacterial meningitis in children: a double-blind randomised equivalence study. *Lancet* 2011;377:1837–45.
 29. Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Значение лекарственной устойчивости микроорганизмов в педиатрической практике. Практика педиатра, 2009, 5-11. [Tatochenko VK, Bakradze MD. The importance of drug resistance of microorganisms in pediatric practice. *Pediatric practice*, 2009, 5-11 (In Russ.)].
 30. Suntur BM, Yurtseven T, Sipahi OR, et al. Rifampicin + ceftriaxone versus vancomycin + ceftriaxone in the treatment of penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis in an experimental rabbit model. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26:258–60.
 31. Erdem H, Elaldi N, Oztoprak N, et al. Mortality indicators in pneumococcal meningitis: therapeutic implications. *Int J Infect Dis* 2014;19:13–9.
 32. Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR, et al. Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. *Lancet* 2012;380:1684–92.
 33. Nalda-Molina R, Dokoumetzidis A, Charkoftaki G, et al. Pharmacokinetics of doripenem in CSF of patients with non-inflamed meninges. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1722–29.
 34. Nau R, Sorgel F, Eiffert H. Penetration of drugs through the blood–cerebrospinal fluid/blood–brain barrier for treatment of central nervous system infections. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:858–83.
 35. Karageorgopoulos DE, Valkimadi PE, Kapaskelis A, Rafailidis, et al. Short versus long duration of antibiotic therapy for bacterial meningitis: a meta-analysis of randomized controlled trials in children. *Arch Dis Child* 2009;94:607–14.
 36. Koedel U, Klein M, Pfister HW. New understandings on the pathophysiology of bacterial meningitis. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2010;23(3):217–23.
 37. Barichello T, Savi GD, Silva GZ, et al. Antibiotic therapy prevents, in part, the oxidative stress in the rat brain after meningitis induced by *Streptococcus pneumoniae*. *Neurosci Lett* 2010;478:93–6.
 38. Egermann U, Stanga Z, Ramin A, et al. Combination of daptomycin plus ceftriaxone is more active than vancomycin plus ceftriaxone in experimental meningitis after addition of dexamethasone. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:3030–33.
 39. Spreer A, Lugert R, Stoltefaul V, et al. Short-term rifampicin pretreatment reduces inflammation and neuronal cell death in a rabbit model of bacterial meningitis. *Crit Care Med* 2013;37(7):2253–8.
 40. Bretonnière C, Jozwiak M, Girault C, et al. Rifampin use in acute community-acquired meningitis in intensive care units: the French retrospective cohort ACAM-ICU study. *Crit Care* 2015;19(1).
 41. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(6):CD004405.
 42. Bodilsen J, Dalager-Pedersen M, Schonheyder HC, et al. Dexamethasone treatment and prognostic factors in community-acquired bacterial meningitis: a Danish retrospective population-based cohort study. *Scand J Infect Dis* 2014;46:418–25.
 43. Fritz D, Brouwer MC, van de Beek D. Dexamethasone and long-term survival in bacterial meningitis. *Neurology* 2012;79(22):2177–9.
 44. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(9):CD004405.
 45. Mathur NB, Garg A, Mishra TK. Role of dexamethasone in neonatal meningitis: a randomized controlled trial. *Indian J Pediatr* 2013;80:102–7.
 46. van de Beek D, Farrar JJ, de Gans J, et al. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol* 2010;9:254–63.
 47. Wall EC, Ajdukiewicz KM, et al. Osmotic therapies added to antibiotics for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;3: CD008806.
 48. Kawaza K, Phiri A, Chimalizeni Y, et al. Glycerol and acetaminophen as adjuvant therapy did not affect the outcome of bacterial meningitis in Malawian children. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:214–6.
 49. Mourvillier B, Tubach F, van de Beek D, et al. Induced hypothermia in severe bacterial meningitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:2174–83.
 50. Koppe U, Suttorp N, Opitz B. Recognition of *Streptococcus pneumoniae* by the innate immune system. *Cell Microbiol* 2012;14:460–6.
 51. Martin NG, Sadarangani M, Pollard AJ, et al. Hospital admission rates for meningitis and septicemia caused by *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, and *Streptococcus pneumoniae* in children in England over five decades: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis* 2014;14:397–405.
 52. Okike IO, Johnson AP, Henderson KL, et al. Incidence, etiology, and outcome of bacterial meningitis in infants aged <90 days in the United Kingdom and Republic of Ireland: prospective, enhanced, national population-based surveillance. *Clin Infect Dis* 2014;59:e150–7.
 53. Saha SK, Khan NZ, Ahmed AS, et al. Neurodevelopmental sequelae in pneumococcal meningitis cases in Bangladesh: a comprehensive follow-up study. *Clin Infect Dis* 2009;48:S90–6.
 54. Bargui F, D'Agostino I, Mariani-Kurkdjian P, et al. Factors influencing neurological outcome of children with bacterial meningitis at the emergency department. *Eur J Pediatr* 2012;171:1365–71.
 55. Barichello T, Santos AL, Savi GD, et al. Antioxidant treatment prevents cognitive impairment and oxidative damage in pneumococcal meningitis survivor rats. *Metab Brain Dis* 2012;27:587–93.
 56. Mook-Kanamori BB, Geldhoff M, van der Poll T, et al. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Clin Microbiol Rev* 2011;24:557–91.
 57. Högen T, Demel C, Giese A, et al. Adjunctive N-acetyl-L-cysteine in treatment of murine pneumococcal meningitis. *Antimicrob Ag Chemother* 2013;57:4285–30.
 58. Rom S, Zuluaga-Ramirez V, Dykstra H, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase-1 inhibition in brain endothelium protects the blood-brain barrier under physiological and neuroinflammatory conditions. *J Cerebr Blood Flow Metab* 2014;35(1):28–36.
 59. Roupael N, Steyn S, Bangert M, et al. Use of 2 pneumococcal common protein real-time polymerase chain reaction assays in healthy children colonized with *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011;70:452–4.
 60. Coutinho LG, de Oliveira AHS, Witwer M, et al. DNA repair protein APE1 is involved in host response during pneumococcal meningitis and its expression can be modulated by vitamin B6. *J Neuroinflamm* 2017;14(1):243.
 61. Ederberg M, Furebring M, Sjölin J, et al. Neurointensive care of patients with severe community-acquired meningitis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:732–9.
 62. Woehrl B, Brouwer MC, Murr C, et al. Complement component 5 contributes to poor disease outcome in humans and mice with pneumococcal meningitis. *J Clin Invest* 2011;121:3943–53.
 63. Barichello T, Simões LR, Generoso JS, et al. Erythropoietin prevents cognitive impairment and oxidative parameters in Wistar rats subjected to pneumococcal meningitis. *Translat Res* 2014;163(5):503–13.

Diagnosis and current treatment of pneumococcal meningitis

A.A. Agarkova¹, M.V. Pokrovskii¹, L.V. Korokina¹, O.A. Zemlyansky²

¹Department of pharmacology and ²Department of microbiology, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

Bacterial meningitis is characterized by the high rates of mortality and disability. *Streptococcus pneumoniae* is one of the most common causative agent of purulent meningitis in children and adults. Early initiation of antimicrobial therapy improves the results of treatment of bacterial meningitis. However, the efficacy of antibiotic therapy decreases due to the development of drug resistance of streptococci. Implementation of new approaches to treatment, including neuroprotective therapy, may improve the prognosis in patients with pneumococcal meningitis. In this article, we review the epidemiology of bacterial meningitis, diagnosis, and current antibacterial treatment.

Keywords. *Bacterial meningitis, pneumococcal meningitis, treatment, antibiotic therapy, neuroprotective agents.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: A.A. Agarkova, Belgorod National Research University, 85 Pobedy st., Belgorod, 308015, Russia. lina.agarkova@yandex.ru.

To cite: Agarkova AA, Pokrovskii MV, Korokina LV, Zemlyansky OA. Diagnosis and current treatment of pneumococcal meningitis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2019;28(2):84–92. DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-84-92.

Современные представления о нейрофизиологических механизмах и клинических проявлениях статодинамических расстройств, возможностях их коррекции

И.Н. Самарцев¹, С.А. Живолупов¹, Ю.С. Бутакова²

¹Кафедра нервных болезней Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург, РФ
²Новолинская городская больница, Новодвинск, РФ.

Для корреспонденции:
И.Н. Самарцев, Кафедра нервных болезней Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева 6, alrinaigor@mail.ru

Для цитирования:
Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Бутакова Ю.С. Современные представления о нейрофизиологических механизмах и клинических проявлениях статодинамических расстройств, возможностях их коррекции. Клиническая фармакология и терапия. 2019; 28(2):93-98
DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-93-98.

Поддержание равновесия тела в пространстве обеспечивается функциональной полнотой вестибулярной, зрительной, проприоцептивной систем и опорно-двигательного аппарата при общем контроле структурами центральной нервной системы (ЦНС), которые объединены понятием “система обеспечения статодинамического контроля” (СОСДК). Вклад каждого из вышеуказанных компонентов этой системы “ощущается” при патологических состояниях, а также в процессе старения организма: их дисфункция ведет к снижению эффективности статодинамического контроля. Основными функциями СОСДК являются поддержание постуральной ориентации и постурального равновесия. Под первой подразумевается способность организма поддерживать правильное положение сегментов тела по отношению к вектору гравитации, визуальным и слуховым стимулам (т.е. внешней информации), а также по отношению друг к другу за счет проприоцептивных стимулов (т.е. внутренней информации). Вторая включает способность головного мозга сохранять равновесие в момент воздействия различных дестабилизирующих сил: при этом человек может находиться в состоянии покоя (статическое равновесие) или в процессе контролируемого движения (динамическое равновесие). Важнейшим направлением патогенетической терапии пациентов со статодинамическими нарушениями является стимуляция нейропластичности, позволяющая изменить функционирование нейронального матрикса СОСДК, создавая, таким образом, основу для эффективного саногенеза и компенсации нарушенных функций.

Ключевые слова. *Статодинамические нарушения, головокружение, постуральная ориентация, постуральное равновесие, нейропластичность, винпоцетин.*

В клинической неврологии статодинамические нарушения традиционно ассоциируются с жалобой пациентов

на чувство “головокружения”, под которым больные подразумевают самые различные ощущения: чувство падения, вращения собственного тела в пространстве, дурноту, нечеткость зрения, нарушение концентрации внимания, шаткость походки и пр. На основании характера субъективных “переживаний” пациентами данных ощущений выделяют несколько типов головокружения [1]:

1. *Системное* (истинное вращательное головокружение, вертиго) – ощущение векторного перемещения самого пациента или окружающей обстановки, сопровождающееся нарушением равновесия, страхом, желанием крепко держаться за опору, тошнотой, рвотой, лабильностью АД. Больные часто описывают такое состояние словами: “как после карусели”. Системное головокружение считается периферическим, связанным с поражением вестибулярного аппарата.

2. *Несистемное* головокружение охватывает другие варианты субъективных ощущений:

- *липотимия* – состояние “потери сознания”, часто с сопутствующим сердцебиением, потемнением в глазах (в данном случае необходимо исключить патологию сердечно-сосудистой системы);

- *неустойчивость* – нарушение равновесия с пошатыванием в положении стоя, при ходьбе. Считается, что в основе развития данного клинического феномена лежат органическая патология ЦНС, дисметаболические нарушения или токсическое воздействие. Терминологически такие варианты нарушения статодинамической функции описывают как “атаксия” и “постуральная неустойчивость”;

- *неопределенные ощущения* – “туман” в голове, “легкое опьянение”, нечеткость восприятия окружающего мира, потеря ориентации в пространстве. Полагают, что этот тип головокружения возникает при астено-невротическом синдроме, тревожном рас-



Рис.1. Функциональные подсистемы контроля

стройстве или общем ухудшении состояния здоровья в рамках какого-либо заболевания, воздействующего на весь организм (например, злокачественное новообразование) [2].

Необходимо отметить, что нарушение равновесия считается одним из наиболее частых симптомов, встречающихся в медицинской практике [3]. При этом жалобы на головокружение и неустойчивость встречаются у 5-10% больных, обратившихся к врачу общей практики и у 10-20% пациентов, посещающих невролога [4]. По данным эпидемиологических исследований, головокружение и неустойчивость хотя бы раз в жизни испытывают 20-30% респондентов, а ежегодно данные жалобы беспокоят 4,9% людей [5]. Нередко расстройства равновесия приводят к значительному ухудшению качества жизни больного, социальной дезадаптации, стойкой утрате трудоспособности [6].

Частота статодинамических нарушений увеличивается с возрастом. Кроме того, существует гендерная предрасположенность к нарушениям равновесия – женщин головокружение беспокоит в 2,7 раза чаще, чем мужчин [5]. Если спроецировать эти данные на население Российской Федерации, то получается, что головокружение и ассоциированное с ним нарушение статодинамического контроля могут наблюдаться более чем у 7 млн человек [2].

Поддержание вертикального положения тела является сложнейшей задачей, особенно если принять во внимание многосуставное устройство костного скелета и большое количество возможных поз, которые может принять человеческий организм, а также способность людей находить нужную позу из самых различных исходных положений и сохранять ее при действии переменных внешних сил [7].

Ранее существовавшее представление о наличии изолированной системы статодинамического контроля, функционирующей на основе ряда рефлексов, в настоящее время признано некорректным [8,9]. Полагают, что поддержание равновесия является сложным моторным навыком, не имеющим какого-либо локализованного

центра в головном мозге и реализуемым при взаимодействии множества сенсомоторных процессов [10,11]. В целом статодинамический контроль может быть определен как способность управлять общим центром массы (ОЦМ) тела в пределах базы поддержки его опоры с целью предотвращения падения или потери равновесия в статическом и динамическом положениях. Двумя основными функциями системы статодинамического контроля являются поддержание постуральной ориентации и постурального равновесия [12]. Под постуральной ориентацией подразумевают способность организма активно поддерживать правильное положение сегментов тела по отношению к вектору гравитации, визуальным и слуховым стимулам (т.е. внешней информации), а также по отношению друг к другу за счет проприоцептивных стимулов (т.е. внутренней информации) [12]. “Постуральное равновесие” – способность головного мозга сохранять равновесие в момент воздействия различных дестабилизирующих сил: при этом человек может находиться в состоянии покоя (статическое равновесие) или в процессе контролируемого движения (динамическое равновесие) [13].

В СОСДК можно выделить несколько функциональных подсистем, представленных на рис. 1 [12]. Дисфункция в одной или нескольких из этих подсистем приводит к нарушению равновесия, которое пациенты описывают термином “головокружение” и/или “неустойчивость”.

Биомеханическая подсистема. Одним из наиболее важных биомеханических факторов, определяющих успешность сохранения равновесия, является возможность управлять ОЦМ по отношению к опоре, т.е. ступням. Уменьшение площади опоры, боль в области ступней, снижение силы мышц дистальных отделов нижних конечностей и пр. неминуемо приводят к нарушению равновесия [14]. Согласно исследованиям G. McCollum и соавт. (1989), C. Crutchfield и соавт. (1989), границы сохранения равновесия (т.е. пространство в пределах которого, человек может смещать ОЦМ без изменения площади опоры) выглядят как конус

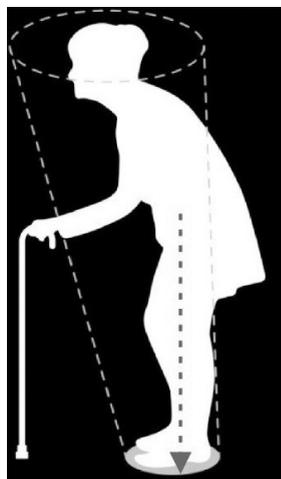


Рис. 2. Схематическое изображение конуса равновесия.

Фигура человека со смещением конуса равновесия вперед — положение неустойчивости, компенсированное использованием дополнительной точки опоры.

(рис. 2) [13,15]. Эти же авторы предположили существование в головном мозге внутреннего представления о границах этого конуса, внутри которого можно смещать ОЦМ без потери равновесия. В. Erdeniz (2019) высказал мнение, что при ряде нейродегенеративных заболеваний с поражением базальных ганглиев развитие постральной неустойчивости как раз связано с изменением внутреннего представления о границах конуса сохранения равновесия [16].

Подсистема статического контроля. Существуют 3 двигательные стратегии, направленные на сохранение равновесия тела в положении стоя: голеностопная, бедренная и стратегия дополнительного шага (с касанием или без касания окружающих предметов). Голеностопная стратегия используется в условиях незначительного дисбаланса при нахождении человека на устойчивой поверхности и помогает восстановить ОЦМ за счет движений в голеностопных суставах [17]. Эффективность применения голеностопной стратегии напрямую зависит от проприоцепции [18]. Тазобедренная стратегия — это использование компенсаторного движения в тазобедренных суставах для достижения равновесия тела при стоянии на узкой или неустойчивой опоре, когда нет возможности эффективно применить голеностопную стратегию, а также при необходимости резкого смещения ОЦМ [19]. Другой “позной” стратегией сохранения равновесия является использование дополнительного шага, в особенности при ходьбе. При воздействии внешних факторов головному мозгу требуется около 100 мс для принятия решения о выборе той или иной стратегии сохранения равновесия [20]. Использование позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и функциональной спектроскопии в ближнем инфракрасном свете (фБИКС) позволило установить, что ответственными за поддержание равновесия в положении стоя являются нейронные центры, расположенные в черве мозжечка,

зрительных зонах коры, префронтальной и дорсолатеральной префронтальной коре [21,22].

Следует отметить, что указанные выше двигательные стратегии являются реактивными, т.е. реализуемыми после воздействия на организм дестабилизирующего фактора [23]. Существует и проактивная стратегия, направленная на предупреждения потери равновесия до воздействия дестабилизирующего фактора [24], например, изменение расположения ОЦМ у людей, находящихся в автобусе и ожидающих замедления скорости его движения перед остановкой. Использование проактивной стратегии сохранения равновесия требует участия корковых и подкорковых нейронных центров головного мозга для планирования и реализации адекватного двигательного ответа для предотвращения избыточного смещения ОЦМ [25].

Подсистема динамического контроля. Поддержание устойчивости тела в движении (при ходьбе, беге) значительно отличается от такового в покое, хотя бы потому, что при движении человека ОЦМ не находится в пределах границ конуса равновесия [18]. Для сохранения баланса при движении вперед (в сагиттальной плоскости) используется стратегия заведения руки под падающий ОЦМ во время отмашки рук. В то же время для поддержания равновесия тела во фронтальной плоскости необходим сочтанный контроль над смещением тела в бок и постановкой ступней [26]. В настоящее время представляется сложным точно определить все участки головного мозга, отвечающие за функционирование подсистемы динамического контроля. Т. Bhatt и соавт. (2018) анализировали данные функциональной магнитно-резонансной томографии головного мозга у здоровых добровольцев, которые представляли себе в уме акт ходьбы по велодорожке, а также поскользывания и падения на ней [27]. Было показано, что по сравнению с состоянием покоя при возникновении ментального образа движения (ходьбы) в головном мозге происходит активация нейронов в левой дополнительной моторной зоне коры (BA32), которые участвуют в планировании последовательностей движения. В то же время при воображении момента подскользывания и падения отмечалось значительное повышение активности целого ряда корковых и подкорковых структур, в том числе левой дополнительной моторной зоны коры (BA6), левой верхней лобной извилины, покрышечной части справа (BA45), левой нижней теменной доли (BA40), правой парагиппокампальной извилины, левой извилистой извилины, а также задней части мозжечка с двух сторон.

Сенсорная подсистема. Статодинамический контроль осуществляется с использованием афферентной информации от зрительной, слуховой, проприоцептивной и вестибулярной систем. При этом в каждый момент времени в головном мозге происходит оценка значимости поступающих сенсорных стимулов с выбором приоритетных сигналов для формирования адекватной стратегии сохранения равновесия [28]. Н. Karim и соавт. (2013) [29] с помощью фБИКС выявили двустороннюю

активацию височно-теменных областей коры головного мозга у испытуемых, которым предлагалось сохранять устойчивость в положении стоя при закрытии глаз и нахождении на качающейся платформе. В положении стоя в хорошо освещенном помещении при наличии твердой ровной опоры под ногами головной мозг для обеспечения статодинамического контроля использует поступающую сенсорную информацию в следующей пропорции: проприоцепция – 70%, зрение – 10%, вестибулярные стимулы – 20% [30]. Однако, как только человек наступает на неровную поверхность, происходит смещение значимости афферентной информации в сторону вестибулярных и зрительных стимулов – феномен “переоценки” (*re-weight*). При ряде нейродегенеративных заболеваний, например, болезни Альцгеймера, наблюдается снижение скорости “переоценки” афферентной информации в случае такой необходимости, что клинически проявляется постуральной неустойчивостью [19]. Сенсорная информация, участвующая в статодинамическом контроле, частично избыточна [31], что необходимо для компенсации функционального дефекта, возникающего при поражении других сенсорных систем.

Подсистема контроля субъективной вертикали. В норме головной мозг за счет работы отолитового аппарата постоянно получает информацию о направлении вектора силы притяжения, что позволяет правильно ориентировать части тела относительно гравитации. При этом здоровые люди в темноте способны выставить тонкую светящуюся линию в вертикаль, параллельную силе притяжения (оценка субъективной зрительной вертикали), с точностью до $0,5^\circ$ [32]. Ощущение субъективной вертикали имеет множество нейрональных представительства в головном мозге, что отражает сложность его возникновения [33]. Кроме того, ощущение субъективной зрительной вертикали не зависит от ощущения субъективной проприоцептивной вертикали, необходимого для поддержания равновесия при отсутствии зрительного контроля [34]. В клинической практике наблюдается изолированное смещение субъективной зрительной вертикали при одностороннем угнетении функции вестибулярного аппарата вследствие, например, вестибулярного нейронита. В то же время изолированное нарушение ощущения субъективной проприоцептивной вертикали возникает у пациентов с односторонним пространственным игнорированием после инсульта [35].

Подсистема когнитивного контроля. Сохранение равновесия тела является сложным когнитивным процессом. Даже нахождение в положении стоя требует определенного усиления внимания, что проявляется увеличением времени реакции на внешние стимулы у стоящих людей по сравнению с людьми, которые сидят в удобном положении [36]. Кроме того, поддержание равновесия значительно ухудшается при дополнительной когнитивной нагрузке [37]. В работе Н. Fujita и соавт. (2016) [38] испытуемым предлагалось попеременно стоять на одной и двух ногах, выполняя тест Струпа

(словесно-цветовой интерференции). С помощью фБИКС исследователи установили, что при стоянии на одной ноге происходила дополнительная активация дорсолатерального участка префронтальной коры справа, а эффективность выполнения теста достоверно снизилась по сравнению с результатами, полученными в условиях устойчивого равновесия.

Подводя итог вышесказанному, можно суммировать, что поддержание равновесия тела в пространстве обеспечивается функциональной активностью вестибулярной, зрительной, проприоцептивной систем и опорно-двигательного аппарата при общем контроле структурами ЦНС, которые объединены понятием СОСДК. Роль каждой из этих систем более четко проявляется при ряде патологических состояний и при старении, когда дисфункция того или иного компонента ведет к снижению эффективности статодинамического контроля.

Терапия нарушения равновесия является крайне сложной задачей в виду большого количества неоднородных по патогенезу заболеваний, проявляющихся потерей статодинамического контроля. Из фармакологических средств в настоящее время используют: вестибулярные супрессанты (антихолинергические, антигистаминные препараты и бензодиазепины), глюкокортикостероиды (вестибулярный нейронит, болезнь Меньера), антидепрессанты (персистирующее постуральное-перцептуальное головокружение, вестибулярная мигрень), β -адреноблокаторы и антиконвульсанты (вестибулярная мигрень), диуретик ацетазоламид (болезнь Меньера, эпизодическая атаксия 2 типа), 4-аминопиридин (спинноцеребеллярная атаксия), миорелаксант баклофен (синдром нистагма, бьющего вниз), пирибедил (постуральная неустойчивость) и т.д.

Одним из важнейших направлений патогенетической терапии пациентов со статодинамическими нарушениями является стимуляция нейропластичности, которая позволяет модулировать функционирование нейросетей, ответственных за поддержание равновесия тела, создавая тем самым основу для эффективного саногенеза и компенсации нарушенных функций. Такой подход в особенности оправдан в лечении пациентов с цереброваскулярной патологией (дисциркуляторной энцефалопатией и последствиями перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения), нейродегенеративными заболеваниями, персистирующим постурально-перцептуальным головокружением, вестибулярным нейронитом и рядом других заболеваний.

Среди немедикаментозных способов активации нейропластичности большое значение имеет выполнение упражнений вестибулярной гимнастики, которые обеспечивают компенсацию статодинамических нарушений на основе трех принципов: адаптации (ремоделирование нейрональных связей), замещения (усиление роли “здоровых” сенсорных сигналов в сохранении контроля равновесия) и привыкания (увеличение порога для сенсорных раздражителей). Анализ результатов выполнения данных упражнений демонстрирует их высокую

эффективность у пациентов с хроническим головокружением. В особенности это касается способности к самообслуживанию и улучшения качества жизни. При этом наиболее эффективна индивидуальная программа вестибулярной гимнастики (реабилитации) на основе комплексного обследования.

Из фармакологических агентов, способных индуцировать нейропластические процессы в головном мозге, следует выделить винпоцетин (Кавинтон®). Действующим веществом Кавинтона® является этиловый эфир аповинкаминовой кислоты. В основе клинического эффекта препарата лежит ингибирование фосфоэстеразы (Са/кальмодулинзависимой 1-го типа) и потенциалзависимых Na⁺-каналов, что позволяет ему непосредственно действовать на глутаматные рецепторы, ингибировать перекисное окисление липидов, вызывать вазодилатацию, тормозить агрегацию тромбоцитов и увеличивать деформируемость эритроцитов. Винпоцетин оказывает нормализующее действие на артерии головного мозга как с повышенным, так и пониженным тонусом, восстанавливая способность к ауторегуляции церебрального кровообращения и предотвращая развитие вазоконстрикторных реакций. Кроме того, Кавинтон препятствует нейрональной гибели в области гиппокампа, стимулирует норадренергическую систему восходящей ретикулярной формации [40] и оказывает модулирующее влияние на нейропластичность (увеличивает рост дендритных шипиков) [41].

В открытом клиническом исследовании мы оценивали эффективность Кавинтона® Комфорте (новой диспергируемой формы) в сочетании с упражнениями вестибулярной гимнастики в лечении хронического головокружения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией [42]. В группе пациентов, получавших Кавинтон® Комфорте в составе комплексной терапии, через 3 месяца отмечались статистически значимые позитивные изменения всех исследуемых параметров — длительности и выраженности головокружения (ВАШ-Г), расширение двигательной активности пациентов в течение дня (Шкала оценки влияния головокружения на повседневную активность — Dizziness Handicap Inventory [DHI]), повышение приверженности к лечению (Drug Attitude Inventory [DAI]). Важно, что уровень нейротрофического фактора мозга (BDNF) в плазме крови у пациентов этой группы повысился практически в 3 раза по сравнению с исходным значением. Этот факт свидетельствует о том, что в основе терапевтической эффективности препарата лежит модуляция нейропластичности головного мозга.

В 2019 году мы изучили эффективность длительного применения Кавинтона® Комфорте в лечении головокружения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (исследование ЭДЕЛЬВЕЙС) [43]. Наиболее значимыми предикторами развития статодинамических нарушений у данной категории пациентов были возраст старше 70 лет, общий балл когнитивных функций по монреальской шкале ≤ 25 (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) и низкий уровень BDNF в крови (<10

пг/мл). Эти результаты свидетельствуют о том, что возраст сам по себе не является единственным фактором, определяющим развитие постуральной неустойчивости и ощущения головокружения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, это отмечают и другие исследователи [44]. Через 2 мес терапии в группе пациентов, получавших Кавинтон® Комфорте, мы наблюдали значимое снижение интенсивности головокружения (по ВАШ-Г) и его влияния на повседневную активность (по шкале DHI) по сравнению с исходными параметрами, а через 3 мес — по сравнению с группой контроля. Тенденция к еще более выраженному субъективному улучшению состояния пациентов сохранялась на протяжении 5 мес терапии (максимальный клинический эффект), а затем инвертировалась. Тем не менее, даже через 2 мес после завершения 6-месячного курса приема винпоцетина у пациентов основной группы отмечалось значимо менее выраженное ощущение головокружения и уменьшение его влияния на повседневную активность по сравнению с исходным уровнем и соответствующими показателями в группе контроля. Важно отметить, что динамика улучшения состояния у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией по данным шкалы DHI значимо коррелировала (коэффициент корреляции Пирсона $>0,5$) с увеличением экспрессии BDNF в плазме крови на протяжении всего наблюдения, что свидетельствует о наличии четкой связи между субъективным улучшением состояния и активизацией нейропластических процессов в головном мозге. Помимо субъективного изменения состояния пациентов, по данным видеонистагмографии через 3 мес терапии выявлено объективное улучшение показателей теста плавного слежения и теста исследования саккад по сравнению с исходными значениями и соответствующими результатами у больных контрольной группы. Такая же закономерность отмечена при оценке обоих тестов и через 6 мес исследования, а для теста исследования саккад — даже через 2 мес после отмены винпоцетина (по завершению 8-го месяца наблюдения).

Таким образом, клинические проявления функциональной неполноценности СОСДК разнообразны, что связано со сложностью ее организации. Тем не менее, базисные патогенетические звенья возникновения постуральных нарушений по большей части поддаются количественной оценке в клинических условиях, что позволяет осуществлять системный анализ, с помощью которого возможен переход от неспецифических (симптоматических) методов лечения больных (например, вестибулярной супрессии), зачастую по-прежнему основанных на эмпирических наблюдениях, к специфическим, в основе которых лежит адресное терапевтическое воздействие на ключевые механизмы развития различных заболеваний, проявляющихся статодинамическим нарушениям. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования, направленные на выявление ключевых патофизиологических механизмов, отвечающих за развитие различных клинических форм нарушений равновесия (включая математическое моде-

лирование статодинамических нарушений у человека с использованием экспериментальных данных), что позволит эффективно применить фундаментальные знания об основных биологических механизмах локомоции в клинической практике.

Конфликт интересов: нет.

- Bisdorff A, Brevern M, Lempert T, Newman-Toker D. Classification of vestibular symptoms: Towards an international classification of vestibular disorders. *J Vestibul Res* 2009;19:1-13
- Замерград МВ. Возрастные аспекты диагностики и лечения головокружения. Автореф. дис. докт. мед. наук. Москва; 2015. 48 с
- Agus S, Benecke H, Thum C, Strupp M. Clinical and demographic features of vertigo: Findings from the REVERT Registry. *Front Neurol* 2013;4:48-55
- Brandt T. Vertigo its multicensory syndromes. Springer, 2000, 503.
- Neuhauser HK, Lempert T. Vertigo: epidemiologic aspects. *Semin Neurol* 2009; 29(5):473-81.
- World Health Organization, 2016. Falls. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs344>.
- Balestrucci P, Daprati E, Lacquaniti F, et al. Effects of visual motion consistent or inconsistent with gravity on postural sway. *Exp Brain Res* 2017;235:1999-2010.
- Magnus R. Körperstellung. Berlin, Heidelberg: Springer, 1924.
- Roberts TDM. Neurophysiology of postural mechanisms. 2nd Edn. London, Boston: Butterworth-Heinemann Ltd, 1978.
- Neptune R, Vistamehr A. Dynamic balance during human movement: measurement and control mechanisms. *J Biomech Eng* 2018 {Epub ahead of print}. doi: 10.1115/1.4042170
- Peterka J, Murchison F, Parrington C, et al. Implementation of a central sensorimotor integration test for characterization of human balance control during stance. *Front Neurol* 2018;9:10.
- Horak F. Postural orientation and equilibrium: what do we need to know about neural control of balance to prevent falls? *Age Ageing* 2006;35:7-11.
- Crutchfield C, Shumway-Cook A, Horak FB. Balance and coordination training. In: Scully R, Barnes M (eds). *Physical Therapy*. New York: Lippincott, 1989:825-43.
- Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Eng J Med* 1988;319:1701-7.
- McCollum G, Leen TK. Form and exploration of mechanical stability limits in erect stance. *J Motor Behav* 1989;21:225-44.
- Erdeniz B, Selveraj D, Bulut M. Neuroanatomy of postural stability: links to Parkinson's disease. *Turk J Neurol* 2019;25:1-6.
- Horak FB. Clinical measurement of postural control in adults. *Phys Ther* 1987;67:1881-5.
- McIlroy WE, Maki BE. Age-related changes in compensatory stepping in response to unpredictable perturbations. *J Gerontol* 1996;51:289-96.
- Horak FB, Kuo A. Postural adaptation for altered environments, tasks and intentions. In: *Biomechanics and Neuronal Control of Posture and Movement*. New York: Springer, 2000: 267-81.
- Shupert CL, Horak FB. Adaptation of postural control in normal and pathologic age: implications for fall prevention programs. *J Appl Biomech* 1999;15: 64-74.
- Mihara M, Miyai I, Hatakenaka M, et al. Role of the prefrontal cortex in human balance control. *Neuroimage* 2008;43:329-36.
- Ouchi Y, Okada H, Yoshikawa E, et al. Brain activation during maintenance of standing postures in humans. *Brain* 1999;122:329-38.
- Shumway-Cook A, Woollacott MH. *Motor control: translating research into clinical practice*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
- Aruin AS, Latash ML. The role of motor action in anticipatory postural adjustments studied with self-induced and externally triggered perturbations. *Exp Brain Res* 1995;106(2):291-300.
- Petersen TH, Willerslev-Olsen M, Conway BA, Nielsen JB. The motor cortex drives the muscles during walking in human subjects. *J Physiol* 2012;590:2443-52
- Bauby CE, Kuo AD. Active control of lateral balance in human walking. *J Biomech* 2000;33:1433-40.
- Bhatt T, Patel P, Dusan S, et al. Neural mechanisms involved in mental imagery of slip-perturbation while walking: A preliminary fMRI study. *Front Behav Neurosci* 2018;12:203.
- Paillard T. Plasticity of the postural function to sport and/or motor experience. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;72:129-52.
- Karim H, Fuhrman SI, Sparto P, et al. Functional brain imaging of multi-sensory vestibular processing during computerized dynamic posturography using near-infrared spectroscopy. *Neuroimage* 2013;74:318-25.
- Peterka RJ. Sensorimotor integration in human postural control. *J Neurophys* 2002;88:1097-118.
- Herdman SJ. *Vestibular rehabilitation*. 3rd Edition. Philadelphia: F.A. Davis Company, 2007; 504 p.
- Masoud B, Athareh F, Ahmadreza N. The application of subjective visual vertical in balance system disorders. *Audit Vestib Res* 2018;27(1):1-11.
- Karnath HO, Ferber S, Dichgans J. The neural representation of postural control in humans. *PNAS* 2000;97:13931-6.
- Bisdorff AR, Wolsley CJ, Anastasopoulos D, et al. The perception of body verticality (subject postural vertical) in peripheral and central vestibular disorders. *Brain* 1996;119:1523-34.
- Karnath H, Fetter M, Niemeier M. Disentangling gravitational, environmental, and egocentric reference frames in spatial neglect. *J Cogn Neurosci* 1998;10:680-90.
- Teasdale N, Simoneau M. Attentional demands for postural control: the effects of ageing and sensory reintegration. *Gait Posture* 2001;14:203-10.
- Camicioni R, Howieson D, Lehman S. Talking while walking: the effect of a dual

- task in ageing and Alzheimer's disease. *Neurol* 1997;48:955-8.
- Fujita H, Kasubuchi K, Wakata S, et al. Role of the frontal cortex in standing postural sway tasks while dual-tasking: a functional near-infrared spectroscopy study examining working memory capacity. *Biomed Res Int* 2016;7053867.
- Kiss B, Karpati E. Mechanism of action of vinpocetine. *Acta Pharm Hung* 1996;66(5):213-24.
- Gulyás B, Tóth M, Schain M, et al. Evolution of microglial activation in ischaemic core and peri-infarct regions after stroke: A PET study with the TSPO molecular imaging biomarker [11C] vinpocetine. *J Neurol Sci* 2012;320:110-17.
- Скоромец А.А., Алиев К.Т., Лалаян Т.В. и др. Когнитивные функции и лечение их нарушений при хронической недостаточности кровообращения в вертебрально-базиллярной системе у пожилых. *Журнал неврол психиат* 2013;113(4):18-24. [Skorometz AA, Aliev KT, Lalayan TV, et al. Cognitive functions and treatment of their impairment in elderly patients with the vertebral-basilar insufficiency *Zh Nevrol Psikhiatr Im Ss Korsakova* 2013;113(4):18-24. (In Russ.)].
- Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Яковлев Е.В. и др. Эффективность винпоцетина (Кавинтона Комфорте) в лечении головокружения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и его влияние на концентрацию нейротрофического фактора мозга (BDNF) в плазме. *Клин фармакол тер* 2016; 25(1):48-53 [Zhivolupov SA, Samartsev IN, Yakovlev E.V et al. The effectiveness of vinpocetine (Cavinton Comforte) in treatment of dizziness among patients with vascular encephalopathy and its influence on concentration of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in blood plasma. *Clin Pharm Ther = Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2016;25(1):48-53 (In Russ.)].
- Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Бутакова Ю.С. и др. Эффективность длительного приема винпоцетина при лечении головокружения и ассоциированных статодинамических нарушений у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения (исследование ЭДЕЛЬВЕЙС). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2019;11(1):36-47 [Samartsev IN, Zhivolupov SA, Butakova YS, et al. Efficiency of long-term vinpocetine administration in the treatment of dizziness and associated statodynamic disorders in patients with chronic cerebrovascular insufficiency (EDELWEISS study). *Neurology Neuropsychiatry Psychosomatics* 2019;11(1):36-47. (In Russ.)].
- Mahlknecht P, Kiechl S, Bloem BR, et al. Prevalence and burden of gait disorders in elderly men and women aged 60-97 years: a populationbased study. *PLoS One* 2013;8(7): e69627.

Neurophysiological mechanisms, clinical features and treatment of statodynamic disorders

I.N. Samartsev¹, S.A. Zhivolupov², Yu.S. Butakova²

¹Department of Neurological Diseases, Military Medical Academy, St-Petersburg, Russia, ²City Hospital, Novodvinsk, Russia

The control of balance is based on the functional utility of vestibular, visual, proprioceptive and musculoskeletal systems under the control of central nervous system structures – statodynamic control system (SCS). The contribution of each components of this system could be shown in pathological states as well as during aging associated with impairment of balance control. The main functions of SCS are postural orientation and postural equilibrium. The first one encompasses the ability to properly align the body parts in relation to gravity, the visual and auditory stimuli (i.e. external factors), and to each other with the help of proprioception (i.e. internal factors). The second one involves the control of coordination during instability in resting state (static balance) or during the controlled movements. Stimulation of neuroplasticity is the most important part of treatment of patients with statodynamic problems.

Keywords. *Statodynamic disorders, dizziness, postural orientation, equilibrium, neuroplasticity, vinpocetine.*

Conflict of interest: non declared.

Correspondence to: I.N. Samartsev, Military Medical Academy, Lebedeva 6, St. Petersburg, Russia. alpina-igor@mail.ru.

To cite: Samartsev IN, Zhivolupov SA, Butakova YuS. Neurophysiological mechanisms, clinical features and treatment of statodynamic disorders. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2019;28(2):93-98. DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-93-98.

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Обоснование применения алирокумаба при остром коронарном синдроме с клинико-экономической точки зрения

С.В. Недогода, Е.В. Чумачек, А.С. Саласюк

ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России.

Для корреспонденции:
Е.В. Чумачек,
Волгоградский государственный медицинский университет.
Волгоград, 400131, пл. Павших Борцов, 1. clin-pharmrussia@yandex.ru

Цель. Провести фармакоэкономическую оценку применения различных вариантов липидснижающей медикаментозной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) на основании рандомизированных клинических исследований.

Материал и методы. На основании данных исследований ODYSSEY OUTCOMES и IMPROVE-IT определены значения NNT (число пациентов, которых необходимо пролечить для профилактики одного исхода) при терапии алирокумабом+статином в высоких дозах и эзетимибом+статином для нефатального инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта (ИИ), смерти от всех причин и комбинированной конечной точки (все состояния). Произведен расчет прямых медицинских и немедицинских затрат на основе стоимости лекарственных препаратов, госпитализаций (по клинико-статистической группе), реабилитации в условиях российского здравоохранения, а также выплат по временной и стойкой утрате трудоспособности, недополучение ВВП.

Результаты. Оба варианта гиполлипидемической терапии являются затратными для профилактики. Менее затратной технологией была терапия эзетимибом+статином для ИМ (NNT 66, затраты 9 507 тыс. руб.) и комбинированной конечной точки (NNT 619, затраты 88 821 тыс. руб.) в общей популяции больных. Для больных с тяжелой гиперхолестеринемией (холестерин липопротеидов низкой плотности [ХС ЛНП] $\geq 2,59$ ммоль/л) NNT для терапии алирокумабом+статином составляет 29, что меньше более чем в 2 раза, чем в общей группе больных. При этом экономическая целесообразность применения этой комбинации возрастает в 11,1 раза по сравнению с популяцией больных с уровнем ХС ЛНП от 1,82 до $< 2,59$ ммоль/л.

Заключение. С учетом эффективности терапии алирокумабом+статином у больных с

ОКС и тяжелой гиперхолестеринемией, а также ее затратности целесообразно создание отдельной КСГ для пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и дополнительными факторами риска.

Ключевые слова. Алирокумаб, гиперхолестеринемия, клинико-экономический анализ.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) вносят значительный вклад не только в показатели преждевременной смертности, в том числе в трудоспособном возрасте, и инвалидизации, но и наносят существенный урон экономике. Ежегодно от ССЗ в Российской Федерации умирает около 1 млн человек (по данным Росстата в 2016 году – 904 055 чел.), что составляет 47,8% от всех зарегистрированных случаев смерти [1]. Смертность от ССЗ имеет позитивную динамику и за последние несколько лет снизилась с 653,9 (в 2010 г.) до 616,4 (в 2016 г.) на 100 тыс. населения. Однако за тот же период число больных ССЗ в нашей стране увеличилось в 1,24 раза [1]. Во многом это связано с улучшением диагностики, но тем не менее, существенный вклад вносят артериальная гипертензия (АГ), ожирение, сахарный диабет, гиперхолестеринемия и другие факторы риска. В одном из крупнейших эпидемиологических исследований последних лет ЭССЕ-РФ установлено, что распространенность гиперхолестеринемии в Российской Федерации среди жителей в возрасте 25–64 лет составила 57,6% [2]. Для населения России характерны недостаточная информированность об уровне общего холестерина (ОХС), большая доля людей с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, низкая частота лечения статинами и достижения целевых уровней ОХС. С возрастом отмечается существенный рост количества людей с высоким и очень высоким

Для цитирования:
Недогода С.В., Чумачек Е.В., Саласюк А.С.
Обоснование применения алирокумаба при остром коронарном синдроме с клинико-экономической точки зрения. Клин фармакол тер 2019;28(2):99-104.
DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-99-104.

риском, особенно в возрастной группе 55-64 лет, в которой их доля достигает 72,3%, в том числе 89,6% среди мужчин и 63,7% среди женщин ($p < 0,001$). Хотя в приеме липидснижающих средств нуждается около трети населения, частота их применения в популяции составила всего 3,7%, а среди мужчин и женщин, относящихся к группам высокого и очень высокого риска, достижение целевого уровня общего холестерина крови отмечено в 14,4% и 14,8% случаев, соответственно.

Приведенные результаты исследования ЭССЕ-РФ в значительной мере объясняют масштаб совокупного экономического ущерба от гиперхолестеринемии в Российской Федерации – не менее 1,29 трлн руб. в год, что эквивалентно 1,5% ВВП (2016 г.) [3,4]. Прямые затраты, включающие затраты системы здравоохранения и выплаты пособий по инвалидности, составили лишь 2,3% ущерба, в то время как 97,7% – это потери вследствие преждевременной смертности и снижения производительности труда. В структуре нозологий наибольшие затраты приходятся на ИБС, ассоциированную с гиперхолестеринемией (ГХС).

Мета-анализ результатов 26 рандомизированных клинических исследований статинов более чем у 170 000 пациентов [5-13] показали, что при снижении уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) на каждый 1 ммоль/л смертности от всех причин снижается на 10%, смертность от ССЗ – на 20%, риск развития коронарных осложнений – на 23%, инсульта – на 17%. Мета-анализ 19 исследований, опубликованный в обзоре Cochrane в 2013 г. [13], показал, что применение статинов для первичной профилактики способствует снижению смертности от всех причин на 14%, риска сердечно-сосудистых событий на 27%, нефатальных и фатальных коронарных осложнений на 27% и инсульта на 22% на каждый 1,0 ммоль/л снижения уровня ХС ЛНП.

В настоящее время ведущей стратегией сердечно-сосудистой профилактики при ГХС остается терапия статинами, что отражено в европейских рекомендациях по диагностике и лечению дислипидемий 2016 г. [14]. После перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС) лечение статинами также считается стратегией выбора: рекомендуется начать или продолжить терапию высокими дозами статинов в ранние сроки после госпитализации у всех пациентов с ОКС без противопоказаний или непереносимости независимо от начальных значений ХС ЛНП (класс рекомендаций I, уровень доказанности A) [14].

Комбинация эзетимиба со статинами обеспечивает дополнительное снижение уровня ХС ЛНП на 15-20%. В исследовании IMPROVE-IT эзетимиб использовался в комбинации с симвастатином (40 мг) у пациентов, перенесших ОКС [15]. Относительный риск комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации, коронарная реваскуляризация спустя 30 дней после рандомизации или нефатальный инсульт) в груп-

пе комбинированной терапии снизился на 6%, а риск возникновения ишемического инсульта на 21% ($p = 0,008$). Исследования IMPROVE-IT и PRECISE-IVUS [16] показали, что эзетимиб может быть использован в качестве препарата второй линии в комбинации со статинами. В соответствии с действующими рекомендациями у пациентов, перенесших ОКС, целесообразно применять эзетимиб в сочетании со статинами, если применение последних в максимальной переносимой дозе не позволяет достичь целевого уровня ХС ЛНП (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности B) [14].

Недавно появился новый класс липидснижающих препаратов, которые ингибируют пропротеиновую конвертазу субтилизин-кексина типа 9 (PCSK9), участвующую в контроле экспрессии рецепторов к ХС ЛНП. К ним относятся алирокумаб и эволокумаб [17]. Эти препараты снижают уровень ХС ЛНП на 50-70% независимо от наличия фоновой терапии (статины, эзетимиб и т.д.) Согласно европейским рекомендациям по диагностике и лечению дислипидемий 2016 г. вопрос о назначении ингибитора PCSK9 следует рассматривать у пациентов с очень высоким риском (в том числе после ОКС) и стойко повышенным уровнем ХС ЛНП несмотря на применение статина в максимальной переносимой дозе в комбинации с эзетимибом, а также у пациентов с непереносимостью статинов (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности C) [14]. Препараты входят в Перечень жизненно важных и необходимых лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и Перечень ОНЛС, цена на них зарегистрирована в установленном порядке.

Целью исследования была фармакоэкономическая оценка применения различных вариантов липид-снижающей медикаментозной терапии на основе опубликованных рандомизированных клинических исследований.

Материал и методы

В качестве гипотезы исследования было принято допущение, что назначение алирокумаба со статином экономически обосновано для предотвращения развития сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт) у больных, перенесших ОКС.

Источником данных о клинической эффективности стали рандомизированные клинические исследования, в которых изучалась эффективность комбинированной гиполлипидемической терапии в профилактике смерти от всех причин, сердечно-сосудистой смерти, фатального/нефатального инфаркта миокарда и инсульта. В качестве сравнимого показателя выбран интегральный показатель NNT (numbers needed to treat) [18]. NNT – это количество пациентов, которых необходимо пролечить в течение периода наблюдения для достижения одного результата (например, предотвращения одного события конечной точки). Существует два способа расчета NNT:

(1) $NNT = 1 / \text{снижение абсолютного риска} \cdot 100$;

(2) $NNT = 1 / [(\text{события/пациенты в контрольной группе}) - (\text{события/пациенты в основной группе})]$.

Для анализа использовали результаты следующих рандо-

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

ТАБЛИЦА 1. NNT для конечных точек в рандомизированных клинических исследованиях

Исследование	Конечная точка	NNT	
ODYSSEY OUTCOMES	инсульт	231	
	нефатальный ИМ	99	
	смерть от всех причин	163	
	смерть от всех причин, нефатальные ИМ и инсульт	62	
Исходный ХС ЛНП <1,82 ммоль/л	смерть от всех причин, нефатальные ИМ и инсульт	77	
	1,82 - <2,59 ммоль/л	смерть от всех причин, нефатальные ИМ и инсульт	330
	≥2,59 ммоль/л	смерть от всех причин, нефатальные ИМ и инсульт	29
IMPROVE-IT	смерть от всех причин	619	
	ИМ	66	
	инсульт	149	
	смерть от всех причин, нефатальные ИМ и инсульт	54	

мизированных клинических исследований ODYSSEY OUTCOMES (оценка влияния алирокумаба на сердечно-сосудистые исходы у пациентов, получающих высокоинтенсивную терапию аторвастатином 40-80 мг или розувастатином 20-40 мг после перенесенного ОКС) [19] и IMPROVE-IT (сравнительная оценка эффективности комбинированной терапии эзетимибом+симвастатином или симвастатином+плацебо) [20]. В обоих исследованиях оценивали одинаковые конечные точки, в том числе смерть от сердечно-сосудистых и от всех причин, инфаркт миокарда и инсульт. В табл. 1 представлены расчетные значения NNT для каждой конечной точки в двух исследованиях.

Расчитана стоимость каждого события конечной точки с поправкой на длительность конкретного исследования. В расчетах были учтены прямые и непрямые медицинские затраты на лечение одного события каждой конечной точки по формуле: $COI = DC(m) + DC(n) + IC$, где COI – показатель стоимости болезни (общие затраты); DC – прямые затраты (Direct Costs), включающие прямые медицинские (DCm) и прямые немедицинские (DCn) затраты; IC – непрямые затраты (Indirect Costs).

Прямые медицинские затраты включали:

- затраты на лечение одного нефатального сердечно-сосудистого события (ИМ, инсульт);
- затраты на реабилитацию после одного события;
- затраты на лекарственную терапию в каждом исследовании.

Для расчета затрат на лекарственную терапию были использованы режимы дозирования и длительность назначения в клинических исследованиях. Стоимость лекарственных препаратов определяли по данным Государственного реестра предельных отпускных цен с выбором наименьшей стоимости соответствующей (использовавшейся в рандомизированном клиническом исследовании) дозировки [21]:

- алирокумаб (Пралуэнт, Санофи Винтроп Индустрия, Франция) 75/150 мг/мл, 1 мл шприц-ручки, 2 шт. = 26 600,00 руб.
- симвастатин 20 мг 30 табл. = 120,10 руб.
- симвастатин 40 мг 28 табл. = 270,00 руб.
- аторвастатин 20 мг 30 табл. = 307,04 руб.
- аторвастатин 40 мг 30 табл. = 524,10 руб.
- аторвастатин 80 мг 30 табл. = 738,01 руб.

В связи с отсутствием зарегистрированной стоимости у препарата эзетимиб информация о его стоимости взята из розничной сети: эзетимиб 30 табл. = 1 722,4 руб. [22]

Для расчета прямых медицинских затрат на оказание стационарной помощи больным при плановой и экстренной госпитализации были использованы коэффициенты затратно-емкости (КЗ), предусмотренные системой оплаты по клинико-статистическим группам (КСГ) [23], и базовая стоимость госпитализации больного в круглосуточный стационар (29 910,70 руб.) или в дневной стационар (12 442,1 руб.) [24].

Итоговую стоимость госпитализации рассчитывали по формуле: $COI_{ст} = Cost_{ст} \cdot K_z$, где $COI_{ст}$ – затраты на оказание стационарной помощи; $Cost_{ст}$ – базовая стоимость госпитализации больного; K_z – коэффициент затратно-емкости в зависимости от КСГ. В случае экстренной госпитализации к затратам прибавляли стоимость вызова машины скорой медицинской помощи, равную 2 224,60 руб.

Учитывали также стоимость последующей кардио- и

ТАБЛИЦА 2. КСГ, применяемые при лечении осложнений гиперхолестеринемии

КСГ	Наименование КСГ	КЗ	Код	Профиль	Условие оказания помощи	Нозология
69	Нестабильная стенокардия, ИМ, легочная эмболия (уровень 1)	1,42	13	Кардиология	КС	ОИМ без ТЛТ
70	Нестабильная стенокардия, ИМ, легочная эмболия (уровень 2)	2,81	13	Кардиология	КС	ОИМ без ТЛТ
71	ИМ, легочная эмболия, лечение с применением тромболитической терапии	3,48	13	Кардиология	КС	ОИМ с ТЛТ
91	Инфаркт мозга (уровень 1)	2,52	15	Неврология	КС	ОИИ без ТЛТ
92	Инфаркт мозга (уровень 2)	3,12	15	Неврология	КС	ОИИ с в/в ТЛТ
93	Инфаркт мозга (уровень 3)	4,51	15	Неврология	КС	ОИИ с в/в ТЛТ
215	Другие болезни сердца (уровень 1)	0,78	27	Терапия	КС	ХСН
216	Другие болезни сердца (уровень 2)	1,54	27	Терапия	КС	ХСН
206	Операции на сосудах (уровень 5)	7,12	25	Сердечно-сосудистая хирургия	КС	ЧКВ ОИМ
333	Медицинская реабилитация пациентов с соматическими заболеваниями (6 баллов по ШРМ)	1,10	37	Медицинская реабилитация	КС	ОИМ
325	Медицинская реабилитация пациентов с заболеваниями центральной нервной системы (4 балла по ШРМ)	1,82	37	Медицинская реабилитация	КС	ОИИ
326	Медицинская реабилитация пациентов с заболеваниями центральной нервной системы (5 баллов по ШРМ)	3,12	37	Медицинская реабилитация	КС	ОИИ
327	Медицинская реабилитация пациентов с заболеваниями центральной нервной системы (6 баллов по ШРМ)	8,60	37	Медицинская реабилитация	КС	ОИИ

Примечание: ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОИИ – острый ишемический инсульт, ТЛТ – тромботическая терапия, ШРМ – шкала реабилитационной маршрутизации, ЧКВ – чрескожное вмешательство, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ТАБЛИЦА 3. Стоимость лечения одного случая конечной точки в год, руб.*

	Затраты, руб.
Острый инфаркт миокарда	80 592,13
Ишемический инсульт, ОНМК	103 422,47
Медицинская кардиореабилитация (после ИМ)	32 901,77
Медицинская нейрореабилитация после ОНМК	134 996,96

Примечание: *С учетом данных в табл. 1., а также усредненных коэффициентов затратоемкости приведенных КСГ. ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения

нейрореабилитации у пациентов после перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ, КСГ №№ 69, 70, 71) или острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК, КСГ №№ 91,92,93), согласно КСГ “Медицинская реабилитация пациентов с соматическими заболеваниями” (КСГ №333) и “Медицинская реабилитация пациентов с заболеваниями центральной нервной системы” (КСГ №№ 325, 326, 327) (табл. 2).

При расчете стоимости одного случая лечения ОИМ учитывали распределение пациентов по типу инфаркта миокарда (с подъемом и без подъема сегмента ST), поскольку от этого зависит назначение тромболитической терапии, а также проведение стентирования коронарных артерий. Для определения соотношения пациентов по этому признаку использовали данные Российского регистра ОКС РЕКОРД-3, в котором доля пациентов с подъемом ST была равна 37% [25]. Итоговые затраты на лечение одного события представлены в табл. 3.

Анализ прямых немедицинских затрат (DCn) (расходы государства на выплаты пособий по инвалидности) рассчитывали на основании следующих показателей:

- размер ежемесячной пенсии по инвалидности: для I группы – 10068,53 руб., II группы – 5034,25 руб., III группы – 4279,14 руб.;
- ежемесячная единовременная денежная выплата без учета набора социальных услуг: для I группы – 2 551,79 руб., II группы – 1 515,05 руб., III группы – 998,32 руб.;
- ежемесячный набор социальных услуг – 1075,19 руб. [26].

Частота установления первичной стойкой нетрудоспособности различных групп после тех или иных сердечно-сосудистых событий была взята из литературных источников [27,28]. При расчете всех прямых немедицинских затрат (расходы государства на выплаты пособий по инвалидности) учитывали длительность каждого исследования (предполагаемая сумма выплат по инвалидности за весь период исследования).

Анализ не прямых (косвенных) затрат (IC) проводился для каждого сердечно-сосудистого события. Непрямые затраты рассчитывали по формуле: IC = IC1+IC2, где IC – не прямые затраты; IC1, IC2 – стоимость основных статей расходов одного пациента.

ТАБЛИЦА 4. Эффективность гиполипидемической терапии для предотвращения сердечно-сосудистых событий

	Алирокумаб 75/150 мг каждые 2 нед на фоне высоких доз статинов (аторвастатин 40-80 мг/сут, розувастатин 20-40 мг/сут)			Эзетимиб 10 мг/сут + симвастатин 40 мг/сут vs симвастатин 40 мг/сут		
	Инсульт	Инфаркт миокарда	Смерть	Инсульт	Инфаркт миокарда	Смерть
Срок наблюдения (мес.)	33,6	33,6	33,6	72,0	72,0	72,0
NNT	231	99	163	149	66	619
Стоимость предотвращения 1 события (тыс. руб.)	210 326	89 826	148 553	21 437	9 507	88 821
Стоимость 1 события (тыс. руб.)	634,8	261,265	5 700	976,8	392,5	5 700
Отношение стоимости предотвращения/лечения 1 события	331,3	343,8	26,1	21,9	24,2	15,6

Были выделены следующие не прямые затраты, обусловленные событиями конечной точки:

- расчет недополученного внутреннего валового продукта (ВВП) на душу населения вследствие потери заработка из-за временной нетрудоспособности граждан в трудоспособном возрасте (IC1);
- выплаты заработной платы по временной нетрудоспособности (IC2).

Недополученный ВВП вследствие потерь заработка из-за временной нетрудоспособности граждан в трудоспособном возрасте (IC1) для государства и общества в целом рассчитывали как упущенную выгоду в производстве ВВП, исходя из количества дней нетрудоспособности в случае наступления каждого сердечно-сосудистого события у работающих лиц трудоспособного возраста за прошедший год, умноженных на средний ВВП в сутки, равный 1946,58 руб. (объем ВВП на душу населения в 2017 г. составлял 710 502,38 руб.) [29].

При расчете выплаты по нетрудоспособности (IC2) величину средней начисленной заработной платы по стране за 2017 г. умножали на количество дней госпитализации в связи с развитием сердечно-сосудистых событий в соответствии со стандартами медицинской помощи при данном заболевании. При этом длительность пребывания в стационаре при ОКС без подъема ST равняется 9 дней, с подъемом ST – 12 дней, с острым инфарктом миокарда – 30 дней [30-32].

Средняя заработная плата в 2017 г. в РФ составляла 39 144 руб./мес., или 1 304,8 руб./сут [33]. Для определения экономических потерь, вызванных смертью, использовали данные Финансового университета при Правительстве РФ (2017 г.) – стоимость одного случая смерти оценена в 5,7 млн. рублей [34].

Результаты

Затраты на оба варианта гиполипидемической терапии превышали суммарные затраты на лечение возможных сердечно-сосудистых событий (табл. 4). Наименьшими затраты на профилактику одного случая инфаркта миокарда, инсульта и смерти были при комбинированной терапии эзетимибом и симвастатином.

В исследовании ODYSSEY OUTCOMES значения NNT для предотвращения одной комбинированной конечной точки, включавшей в себя смерть, инсульт и инфаркт миокарда, при применении алирокумаба отличались в зависимости от уровней ХС ЛНП (табл. 5). Экономическая целесообразность применения алирокумаба в сочетании со статином увеличивалась в 2,6 раза у пациентов с сохраняющимся высоким уровнем ХС ЛНП (>2,59 ммоль/л) на исходной статинотерапии.

ТАБЛИЦА 5. Эффективность и стоимость терапии алирокумабом и статином для предотвращения комбинированной конечной точки (ККТ)

Исследование	NNT	Стоимость лечения для предотвращения 1 ККТ, руб.	Экономические затраты, связанные с 1 случаем ККТ, руб.	Отношение затрат на предотвращение/лечение 1 ККТ
ODYSSEY OUTCOMES	62	56 361 965,16	6 596 148,32	8,54
ХС ЛНП <1,82 ммоль/л	77	70 167 366,42	6 596 148,32	10,6
ХС ЛНП 1,82 - <2,59 ммоль/л	330	300 556 027,30	6 596 148,32	45,6
ХС ЛНП ≥2,59 ммоль/л	29	26 788 291,98	6 596 148,32	4,1

При этом следует иметь в виду, что расчетное значение NNT для терапии эзетимибом и статином равняется 54, а расходы на один случай комбинированной конечной точки составляют 7 069 471,86 руб., что несколько выше, чем для группы алирокумаба. Однако стоимость предотвращения события при лечении эзетимибом и статином закономерно ниже, чем при лечении алирокумабом, в связи с большей стоимостью последнего.

Недоступность дополнительных данных исследования ODYSSEY OUTCOMES не позволяет построить модель прогнозирования для определения конкретного уровня ХС ЛНП, при котором применение алирокумаба будет полностью экономически оправдано. Требуются дальнейшие исследования.

Обсуждение

Необходимо принимать во внимание тот факт, что экономическая эффективность технологий в здравоохранении зависит от целого ряда факторов, в том числе от стоимости лекарственных препаратов. Комбинированная терапия алирокумабом и статином превосходит терапию эзетимибом и статином по эффективности в профилактике одного случая смерти (NNT=163 и NNT=619, соответственно) у больных с гиперхолестеринемией, которая не контролируется статинами. Эффективность терапии алирокумабом и статином в профилактике комбинированной конечной точки, включающей смерть, инфаркт миокарда и инсульт, сопоставима с таковой комбинированной терапии эзетимибом и статином у пациентов, перенесших ОКС (NNT=62 и NNT=54, соответственно), однако первая стратегия более затратна в общей популяции пациентов с ОКС.

Дифференцированный подход к назначению алирокумаба пациентам высокого риска, не достигших целевых уровней ХС ЛНП при использовании статинов в средней/высокой дозах, может позволить достичь максимального клинического эффекта. Результаты проведенного анализа показали, что терапия алирокумабом и статином является наиболее эффективной стратегией профилактики развития комбинированной конечной точки, включающей смерть, нефатальные инсульт и инфаркт миокарда, в группе пациентов с уровнем ХС ЛНП более 2,59 ммоль/л, принимающих статины в средней/максимальной дозе. В этом случае значение NNT для лечения алирокумабом и статином составляет 29, а при применении той же комбинации у больных с уровнем ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л оно увеличивается до 77. При этом затраты на лечение алирокумабом и

статином у больных с высоким уровнем ХС ЛНП снижаются в 2,6 раза по сравнению с таковыми у больных с любым уровнем ХС ЛНП.

Приведенные выше данные подтверждают мнение ведущих отечественных экспертов в области кардиологии и эндокринологии о необходимости создания отдельной КСГ и проведения коррекции (в том числе на региональном уровне) существующих КСГ для пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и дополнительными факторами, повышающими степень риска, в том числе тяжелой гиперхолестеринемии. Для этого целесообразно рассчитать коэффициент затратоемкости, учитывающий затраты на ингибиторы PCSK9 за счет средств обязательного медицинского страхования [35].

Ограничения исследования

Сравниваемые клинические исследования различались по дизайну, сравниваемым режимам терапии, конечным точкам и продолжительности наблюдения. В исследовании IMPROVE IT терапию эзетимибом и статином сравнивали с терапией статинами в средних дозах, а в исследовании ODYSSEY OUTCOMES алирокумаб и статин сравнивали с терапией статинами в высоких дозах.

Конфликт интересов: спонсором исследования было АО “Санофи Россия”, что не оказало влияния на полученные результаты.

1. Российский статистический ежегодник. 2017: Стат.сб./Росстат. P76 М., 2017, 686 с. [http:// www.gks.ru](http://www.gks.ru). Дата обращения к ресурсу 12.12.2018
2. Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А. и соавт. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2016;15(4):29–37. [Shalnova SA, Deev AD, Metelskaya VA, et al. Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the study ESSE-RF. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*;15(4):29-37. (In Russ.)].
3. Концевая А.В., Драпкина О.М., Баланова Ю.А. и др. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. Рациональная Фармакотерапия в кардиологии 2018;14(2):156-66. [Kontseva AV, Drapkina OM, Balanova YA, et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the Russian Federation in 2016. *Racional'naya Farmako terapiya v kardiologii* = Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2018;14(2):156-166. (In Russ.)].
4. Баланова Ю.А., Концевая А.В., Имаева А.Э. и др. Экономические потери, обусловленные низким охватом гиполлипидемической терапией пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2018;14(5):716-24. [Balanova YA, Kontseva AV, Imayeva AE, et al. Economic losses due to low coverage of lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular diseases in the Russian Federation. *Racional'naya Farmakoterapiya v kardiologii* = Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2018;14(5):716-724. (In Russ.)].
5. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomized trials. *Lancet* 2010;376:1670–81.
6. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomized trials. *Lancet* 2015;385:1397–405.
7. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL chole-

- sterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomized trials. *Lancet* 2012;380:581–90.
8. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1769–81.
 9. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–78.
 10. Genser B, Marz W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2006;95:393–404.
 11. Mills EJ, Wu P, Chong G, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM* 2011;104:109–24.
 12. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med* 2010;170:1024–31.
 13. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD004816.
 14. Catapano AL, Graham I, Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias 2016. *Europ Heart J* 2016;37(39):2999–3058.
 15. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–97.
 16. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRE-CISE-IVUS trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:495–507.
 17. Abifadel M, Varret M, Rabé's JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;34:154–6.
 18. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология – практика приемлемых решений. Ред. В.Б.Герасимов, А.Л.Хохлов, О.И.Карпов. М.: Медицина, 2005, 352 с.
 19. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174.
 20. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–97.
 21. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей <https://grls.rosminzdrav.ru>. Обращение к ресурсу 12.12.2018.
 22. <https://apteka.ru>, дата обращения к ресурсу 28.12.2018.
 23. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств ОМС на 2018 г. (протокол заседания от 14.11.2017г №66/11/19) Министерство здравоохранения РФ, Федеральный фонд обязательного медицинского страхования).
 24. Постановление Правительства Российской Федерации от 8 декабря 2017 г. № 1492 “О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов”.
 25. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Российский регистр острого коронарного синдрома “РЕКОРД-3” характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. *Кардиология* 2016;4:16–24. [
 26. Пенсионный фонд Российской Федерации <http://www.pfrf.ru>, дата обращения к ресурсу 12.11.2018
 27. Домбровский В.С., Омеляновский В.В. Клинико-экономический анализ эффективности программ нейрореабилитации пациентов, перенесших черепно-мозговую травму и острые нарушения мозгового кровообращения. *Медицинские технологии. Оценка и выбор* 2015;4(22):62–70.
 28. Давидович И.М., Малай Л.Н., Кутишенко Н.П. Отдаленные результаты и приверженность терапии у пациентов после острого инфаркта миокарда: данные регистра (Хабаровск). *Клиницист* 2017;10/11:37–44. [Davidovich IM, Malay LN, Kutishenko NP. The analysis of long-term outcomes and adherence to treatment in patients after myocardial infarction: Khabarovsk Register data. *The Clinician* 2017;11(1):36–44. (In Russ.)].
 29. Международный Валютный Фонд <https://www.imf.org>. Обращение к ресурсу 12.12.2018.
 30. Приказ Минздрава России от 1 июля 2015 года № 404н “Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при остром инфаркте миокарда (с подъемом сегмента ST электрокардиограммы) (с изменениями на 1 сентября 2017 года)”.
 31. Приказ Минздрава России от 1 июля 2015 года № 405н “Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при нестабильной стенокардии, остром и повторном инфаркте миокарда (без подъема сегмента ST электрокардиограммы) (с изменениями на 1 сентября 2017 года)”.
 32. Приказ Минздрава России от 29.12.2012 № 1740н “Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга”.
 33. Федеральная служба государственной статистики http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/wages/. Обращение к ресурсу 10.05.2018.
 34. http://www.old.fu.ru/dep/press/about-us/Documents/49_Life_value_2017.pdf. Обращение к ресурсу 14.09.2018.
 35. Галстян Г.Р., Галаявич А.С., Гринева Е.Н. и др. Возможности липидснижаю-

щей терапии в улучшении прогноза у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом: роль ингибиторов PCSK9. *Российский кардиологический журнал* 2018;12:103–6. [Galstyan GR, Galyavich AS, Grineva EN, et al. Lipid-lowering treatment in the improvement of outcomes in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and diabetes mellitus: the role of PCSK9 inhibitors. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2018;(12):103–6. (In Russ.)].

Pharmacoeconomic rationale for alirocumab administration in acute coronary syndrome

S.V. Nedogoda, E.V. Chumachek, A.S. Salasyuk

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Aim. Pharmacoeconomics evaluation of the different lipid lowering treatment options based on the published randomized clinical trials.

Material and methods. Numbers needed to treat (NNT) with alirocumab+high doses statins or ezetimibe+statins for prevention of non-fatal myocardial infarction (MI), ischemic stroke, death from all causes and combined end-point were calculated based on ODYSSEY OUTCOMES and IMPROVE-IT trials. Direct medical and non-direct non-medical costs were calculated including drugs costs, hospitalizations, rehabilitation, and payments for temporary and permanent disability, GDP losses for the Russian population.

Results. Both treatment options were associated with high costs for prevention of unfavorable events. Treatment with ezetimibe + statins was less expensive for prevention IM (NNT 66, costs RUR 9 507) and combined endpoint (NNT 619, costs RUR 88 821) in all populations of patients. NNT for alirocumab + statins in patients with severe hypercholesterolemia ($LDL \geq 2,59$ mmol/l) was two-fold lower than in the total population of patients, and eleven-fold lower than in patients with $LDL \geq 1,82$ and $< 2,59$ mmol/l).

Conclusion. Special diagnosis-related group for patients with atherosclerotic illness and additional risks factors is needed, given the efficacy and cost of alirocumab + statins combination in acute coronary syndrome.

Key words. *Alirocumab, hypercholesterolemia, clinical-economic analysis.*

Conflict of interests: Sanofi has sponsored this project without influence on results.

Correspondence to: E.V.Chumachek, Volgograd State Medical University. Sq Pavshih Bortsov, 1, 400131, Volgo grad, Russia. clinpharmrussia@yandex.ru.

To cite: Nedogoda SV, Chumachek EV, Salasyuk AS. Pharmacoeconomic rationale for alirocumab administration in acute coronary syndrome. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2019;28(2):99–104. DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-99-104.